

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN
IN BADEN-BADEN

UND

Dr. W. STRAUB
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN FREIBURG I. BR.

Zweiundneunzigster Band

(Mit 10 Abbildungen und 32 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1922

Erstes bis drittes Heft

Ausgegeben am 28. Februar 1922

Seite

Hans H. Meyer, Schmiedebergs Werk I

I. **Paul Schenk,** Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung des Wärmehaushalts. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg. Direktor: Prof. Dr. A. Gürber.) (Mit 1 Kurve) 1

II. **O. Adler und W. Wiechowski,** Über Melaninsäuren und deren Wirkung im Tierkörper. (Aus dem Pharmakologisch-pharmakognostischen Institut der deutschen Universität Prag). . . . 22

III. **Paul Schenk,** Über die Wirkungsweise des β-Imidazolyläthylamins (Histamin). 2. Mitteilung. (Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg. Direktor: Prof. Dr. Eduard Müller) . . 34

IV. **W. Röckemann,** Über Tetralinharn. (Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. Prof. v. Mettenheim) und dem Institut für vegetative Physiologie Frankfurt a. M. Prof. Embden) 52

V. **Fritz Hildebrandt,** Über Veränderungen des Stoffwechsels nach chronischer Morphinzufuhr. Nach Versuchen an Ratten. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg) . 68

VI. **Hermann Wieland,** Über den Wirkungsmechanismus betäubender Gase, des Stickoxyduls und des Azetylens. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br. (Mit 2 Kurven) 96

VII. **Max Rosenberg,** Blutzuckerstudien. I. Kritik der Blutzuckerbestimmungsmethoden und des Schwellenwertbegriffes. (Aus der 1. Inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend. Direktor: Prof. F. Umber) 153

VIII. **B. Fornet,** Studien über die Gefäßwirkung des Adrenalins beim Menschen. (Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität Budapest. Direktor: Prof. Dr. Bálint.) (Mit 5 Kurven im Text) 165

IX. **M. Frhr. v. Falkenhausen,** Untersuchungen über die Beziehungen von Gallenabfluß in den Darm und Pankreassekretion. (Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Breslau. Leiter: Prof. Dr. A. Bittorf) 173

X. **Alfred Greil,** Zur Ätiologie der Cholelithiasis. 183

C. Joachimoglu, Nachtrag zu Arbeit: Weitere Erfahrungen über Digitalis 194

Seite

Verhandlungen der Deutschen pharmakologischen Gesellschaft. Nr. 1. (2. Tagung vom 29. Sept. bis 1. Okt. 1921 in Freiburg i. Br.) I

A. Ellinger (gemeinsam mit Dr. Neuschloß): Der Kolloidzustand der Körperflüssigkeiten und der Flüssigkeitsaustausch im Organismus . . I

Erich Meyer und Seyderhelm, Weitere Untersuchungen über Gefäßfüllung und Herzgröße II

Starkenstein, Über die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion. II

A. Jodlbauer, Über Jodbildung aus Jodkalium im Lichte, ohne und mit Sensibilisatoren IV

S. de Boer, Herzflimmern, dessen Wesen, Ursache und Therapie . IV

Oppenheimer, Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern V

E. Laqueur, Resorption in der Lunge (zum Teil nach Versuchen von J. van Went) VI

A. Grevenstuk und A. Sluyters, Resorption von Sulfaten nach intratrachealer Injektion in der Lunge VII

R. Magnus, Zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe VIII

Wataru Hirose, Wirkung von Selen und Tellur auf den Kreislauf IX

A. Bornstein, Über einige toxische Glykämien IX

Wilhelm Wiechowski und Hede Halphen, Über Mutterkorn . X

J. W. Le Heux, Experimentelle Therapie der Magendarmlähmung . XI

J. Schüller, Über den Antagonismus der Lokalanästhetika gegenüber dem Veratrineffekt am Muskel XIII

J. Schüller, Über den Antagonismus einiger Lokalanästhetika gegenüber der Coffeinstarre des Muskels XIII

K. Fromherz, Über die Wirkung verschiedener Gruppen von Lokalanästhetika im Lichte verschiedener Untersuchungsmethoden. . XIV

Asher, Nachweis des unermüdbaren Anteils der quergestreiften Muskulatur XIV

Riesser, Über den Mechanismus einiger durch Gifte erzeugter Kontrakturformen XV

S. M. Neuschlosz, Über die Wirkung von Muskelgiften auf Kolloide XVI

U. G. Bijlsma, Digitalis und Herzkraft XVII

Joachimoglu, Die Digitalistinktur des Deutschen Arzneibuchs, ihre Wertbestimmung und Haltbarkeit XVIII

Wilhelm Wiechowski, Über herzwirksame Glykoside. XIX

S. de Boer, Die Vergiftung des Froschherzens mittels Digitalis oder Antiarin XX

Erich Meyer, Über rektale Digitalistherapie XXI

W. Stroß und W. Wiechowski, Zur Pharmakologie des Kampfers XXII

Loewi, Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung . . XXIV

C. G. Santesson, Einiges über Metallkatalyse und Katalasewirkung XXIV

Seite

W. Heubner und P. Rona, Zur Theorie der Kalkwirkung XXIV

Werner Lipschitz, Die Wirkung von Giften auf die energielieferden Zellprozesse XXVI

Emil Bürgi, Über die Wirkung von vitaminhaltigen Extrakten auf die Atmung XXVII

Joachimoglu, Die pharmakologischen Wirkungen des Kohlenoxydsulfids XXVII

Asher, Ein neuer Beweis für die innere Sekretion des Ovariums XXIX

Fritz Eichholtz, Über Lipämie XXIX

Haffner, Über den Mechanismus der Hämolyse und der Agglutination durch Ionen XXIX

Handovsky, Eine quantitative Beziehung zwischen Salz- und Giftkonzentration bei der Saponinhämolyse XXX

Oppenheimer, Über Bromausscheidung und Halogengehalt des Organismus XXXI

Hede Halphen, Versuche an narkotisierten Froschherzen XXXIV

Karl Junkmann, Über die Leistung des isolierten Froschherzens XXXIV

F. Laquer, Vorführung eines Mikro-Äther-Extraktionsapparates . XXXV

Viertes bis sechstes Heft

Ausgegeben am 10. März 1922

XI. **Hermann Wieland** und **Rudolf Mayer**, Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum. II. Die Beeinflussung des narkotisierten oder morphinisierten Atemzentrums durch Lobelin und zwei weitere Lobeliaalkaloide. Beobachtungen über die Kreislaufwirkung des Lobelins. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.) (Mit 3 Kurven) 195

XII. **F. Rosenthal** und **C. Falkenheim**, Serologische Untersuchungen über die Struktur und die Herkunft der Blutplättchen. (Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau. Direktor: Prof. Dr. Minkowski.) (Mit 5 Abbildungen) 231

XIII. **Otto Riesser** und **S. M. Neuschlosz**, Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. (Aus dem Institut für vegetative Physiologie und dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.) **Otto Rießer**, II. Über die durch Nikotin und Kaliumsalze ausgelöste Erregungskontraktur des Froschmuskels und über die rezeptive Substanz Langleys. (Aus dem Institut für vegetative Physiologie der Universität Frankfurt a. M.) (Mit 9 Kurven) 254

XIV. **H. Geßler**, Über die Gewebsatmung bei der vasomotorischen Reaktion. (Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg) 273

Seite

XV. **Alfred Lublin,** Über eine besondere Wirkung des Ureasefermentes auf den tierischen Organismus. (Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau. Direktor: Prof. Dr. Minkowski) 280

XVI. **Hermann Fühner,** Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffs. II. Die Giftigkeit für Warmblüter. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.). 288

XVII. **Werner Teschendorf,** Über die Resorptionszeit von Gasen in der Bauchhöhle. (Aus dem Pharmakologischen Institut und der Medizinischen Klinik der Universität Königsberg i. Pr.) (Mit 3 Abbildungen) 303

XVIII. **Werner Teschendorf,** Über die Wirkung von Gasen auf den isolierten Dünndarm des Kaninchens. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.) (Mit 1 Abbildung und 3 Kurven). 324

XIX. **Werner Teschendorf,** Registrierung der Atmungsfrequenz bei kleinen Versuchstieren. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.) (Mit 1 Abbildung und 1 Kurve) 335

XX. **E. Starkenstein,** Über die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion. (Aus dem Pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag. Vorstand: Prof. Dr. W. Wiechowski.) (Mit 8 Kurven). 339

Otto Rießer, Berichtigung zur Arbeit ›Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. I.‹ 389



Schmiedebergs Werk.

Von

Hans H. Meyer.

In seinem 83. Lebensjahr, in fast unveränderter geistiger Lebendigkeit und Schaffenslust ist O. Schmiedeberg nach kurzer Krankheit am 12. Juli 1921 verschieden. Mit ihm hat die pharmakologische Wissenschaft nicht nur ihr allgemein anerkanntes Haupt, sondern zugleich ihren eigentlichen Schöpfer und Baumeister verloren.

Dem ehrenden Nachruf, den B. Naunyn im 90. Bande dieses Archivs dem langjährigen Freunde und Arbeitsgenossen gewidmet hat, will ich als Schmiedebergs Schüler den bescheidenen Versuch einer Würdigung seiner wissenschaftlichen Persönlichkeit und seines Werkes folgen lassen.

Oswald Schmiedeberg ward als Sohn eines Forstmannes in Kurland am 11. Oktober 1838 geboren, verbrachte nach der Eltern Übersiedelung nach Esthland seine Jugend in Dorpat und widmete sich dort nach beendeter Gymnasialzeit dem Studium der Medizin. Am 16. April 1866 ward er zum Doktor promoviert auf Grund einer unter Buchheims Leitung ausgeführten Arbeit über Bestimmung und Verhalten des Chloroform im Blut, einer scharfsinnigen und methodisch eingehenden Experimentalkritik der bis dahin allein maßgebenden Versuche von Lallemand, Perrin und Duroy über das Verhalten der Anästhetica im Organismus (1860). Die Arbeit läßt bereits den kenntnisreichen, gründlichen und peinlich gewissenhaften Forscher erkennen. Kurz darauf wurde Schmiedeberg Assistent am Pharmakologischen Institut, nach zwei weiteren Jahren, 1868, Privatdozent und im Mai 1869, als sein Lehrer Buchheim an die Universität Gießen war berufen worden, zu dessen Nachfolger ernannt als Professor der Pharmakologie, Diätetik und Geschichte der Medizin.

Neben Buchheim waren es namentlich der Chemiker Karl Schmidt und der Physiologe Friedrich Bidder — beide berühmt durch ihre gemeinsame grundlegende Arbeit über die epidemische

Cholera — sowie in Leipzig Karl Ludwig, die auf Schmiedebergs wissenschaftliche Entwicklung und Ausbildung eingewirkt haben; denn gleich nach seiner Ernennung zum Professor hatte Schmiedeberg einen einjährigen Urlaub genommen, um in Karl Ludwigs einzigartiger Schule die Meisterschaft des physiologischen Experimentierens zu erlangen. In Leipzig trat er auch in einen größeren Kreis hervorragender jüngerer Gelehrter wie u. a. Böhm, Bowditch, Hüfner, Miescher, mit denen ihn in der Folge dauernde Freundschaft verbunden hat.

Nach Dorpat zurückgekehrt hat Schmiedeberg dort nur noch kurze Zeit gewirkt; indes war es für ihn persönlich wie für die spätere Entwickelung seiner wissenschaftlichen Bestrebungen von großer Bedeutung, daß er in seiner Dorpater Dozentenzeit mit dem gleichzeitig dort ernannten Professor der inneren Medizin, Bernhard Naunyn, in nahe Beziehung trat; sie hat später zur Gründung dieses Archivs geführt als einer fachmännisch geleiteten und alsbald in der ganzen medizinischen Welt als maßgebend anerkannten Sammelstätte der experimentell-pharmakologischen Forschung. Als 1872 die Deutsche Universität in Straßburg gegründet wurde, ward unter den hervorragendsten deutschen Gelehrten, die der Universitätskurator Freiherr von Roggenbach nach Straßburg zog, auf K. Ludwigs glückliche Empfehlung auch Schmiedeberg hinberufen: hier ist er als der Einzige ihrer Gründer bis zur Auflösung und Vertreibung der deutschen Hochschule durch die Franzosen tätig geblieben.

Als äußeres Denkmal seines großartigen Wirkens in Straßburg hat er das nach seinen bis in alle Einzelheiten durchdachten und genauen Angaben von dem Architekten Prof. Warth erbaute pharmakologische Institut hinterlassen, das nach seiner zweckvollen Anordnung und Einrichtung wie auch nach seiner formenschönen Gestaltung alle Bewunderung verdient. Eine von Schmiedeberg selbst verfaßte Beschreibung nebst Grundriß und Abbildung findet sich in dem Werk von S. Hausmann »Die Kaiser Wilhelm Universität Straßburg« Straßburg 1897.

Bis zur Fertigstellung dieses Prachtbaus im Jahre 1887, also die ersten entscheidenden 15 Jahre, war das pharmakologische Institut in den sehr bescheidenen, immerhin fürs erste leidlich zureichenden Räumen des oberen Stockwerks der ehemaligen École de médecine an der Metzgergießen untergebracht. In den unteren Geschossen lagen die Institute von Goltz und von Hoppe-Seyler, an der Straße gegenüber die etwas schäbige, kleinbürgerliche Speisewirtschaft »zum Rindsfuß«, welche uns Assistenten und Laboranten der

drei Institute bei den Mahlzeiten zu einer mitteilsamen, lebhaft einander anregenden und arbeitsfrohen Gesellschaft vereinigte.

Um die Zeit des Straßburger Anfangs war die Pharmakologie noch ein fast nirgend sonst gepflegter, ja kaum gekannter und beachteter, oft wirklich auch vertrockneter Zweig der medizinischen Wissenschaft: man braucht sich nur jenes geringschätzigen Urteils zu erinnern, welches Billroth noch 1876 in seiner bekannten Schrift »Über Lehren und Lernen der medizinischen Wissenschaften an den Universitäten deutscher Nation« über die sogenannte Pharmakologie und ihre Rolle im medizinischen Unterricht, nicht ohne einen starken Schein von Recht, äußern durfte. Und doch hatte schon 30 Jahre lang ein hervorragender Gelehrter an der Um- und Neubildung der alten Pharmakologie zielbewußt und unermüdlich gearbeitet und tatsächlich auch bereits den planvoll entworfenen Grundstock einer experimentell-biologischen Arzneiwissenschaft als eines Teiles der allgemeinen Physiologie angelegt: das war Rudolf Buchheim. Schmiedeberg selbst hat seines Lehrers große und entscheidende Bedeutung für die Neuschaffung der wissenschaftlichen Pharmakologie in eingehender Besprechung im 97. Bande dieses Archivs (1912) gewürdigt und auch die Gründe dargelegt, warum sein einsames Werk trotz mancher warmen und verständnisvollen Anerkennungen im ganzen unbekannt und in den Kreisen der Ärzte und medizinischen Fakultäten unverstanden blieb.

Das von Buchheim 1847 gegründete experimentell-pharmakologische Institut in Dorpat war das erste und einzige seiner Art und blieb es noch viele Jahre lang; und erst seit den 70er Jahren wurden nach und nach an den deutschen Hochschulen solche Laboratorien eingerichtet, so daß Schmiedeberg 1912 schreiben konnte: »Gegenwärtig fehlt zwar an keiner deutschen Universität ein derartiges Institut, aber meist sind sie in Räumen untergebracht, die für andere Institute unbrauchbar geworden waren.« Heute trifft auch diese Einschränkung kaum mehr zu. Gegen vierzig von den pharmakologischen Lehrstühlen des In- und Auslandes waren oder sind gegenwärtig besetzt von seinen unmittelbaren Schülern — ein Erfolg wie ihn von Lehrern eines theoretischen Faches der Medizin vielleicht nur noch K. Ludwig oder R. Koch erlebt haben. Diese rasche und fruchtbare Entwicklung der Pharmakologie als Wissenschaft und als Lehrfach ist zugleich ein Beweis von der allgemein bei den medizinischen Fakultäten durchgedrungenen Einsicht in die Bedeutung und Unentbehrlichkeit pharmakologischer Forschung und Lehre, und von dem erwachten Bedürfnis nach einem physiologischen Verständnis der

Arzneiwirkungen sowie experimenteller Begründung ihrer Verwendung. Diese Errungenschaft aber ist zum großen Teil das Werk Schmiedebergs.

Schmiedebergs Laboratorium in Straßburg ward bald der Sammelpunkt zahlreicher junger Gelehrten, die ihm aus dem In- und Ausland zuströmten: sie bildeten die Pioniertruppe, die unter seiner Führung die weiten, noch unbebauten Gebiete der Pharmakologie erschließen half. Die Frucht dieser gemeinsamen Arbeit ist in über 200 Abhandlungen fast sämtlich in diesem Archiv niedergelegt worden. Das Wichtigste davon sei im Folgenden angeführt:

Schon jene erste wissenschaftliche Arbeit Schmiedebergs über das Verhalten des Chloroforms im Blut gab Anstoß zu einer ganzen Reihe weiterer Untersuchungen Schmiedebergs und seiner Schüler über die Pharmakologie des Chloroforms und der ihm verwandten Stoffe aus der »Gruppe des Alkohols«. Als besonders bedeutsam hebe ich daraus die Arbeit Schmiedebergs hervor über die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung einiger Carbaminsäureester[1]); Schmiedeberg behandelt darin die grundsätzliche Frage nach der Abhängigkeit der narkotischen Wirksamkeit der betreffenden Verbindungen von ihrem chemischen Aufbau, indem er den einzelnen Atomgruppen, wie den aliphatischen Kohlenwasserstoffgruppen und den jeweils damit verbundenen sonstigen Gruppen, einem Säureradikal oder einem Ammoniakrest, ihre besondere Einwirkung innerhalb der Gesamtwirkung des Stoffes zuteilt. Dieser Vorstellung entsprang die von Schmiedeberg unmittelbar gegebene und z. T. von ihm selbst befolgte Anregung zur experimentellen Prüfung und klinischen Einführung des Paraldehyds, des Amylenhydrats und vor allem des Urethans, welches dann die später folgende große Reihe hypnotisch wirkender Harnstoffverbindungen nach sich zog. Schmiedebergs Auffassung ist lange Zeit allein herrschend geblieben und hat außer zu zahllosen meist freilich verfehlten Versuchen zur synthetischen Gewinnung von Arzneimitteln mit vorausberechneten Wirkungen, zu vielen Experimentalarbeiten und hypothesenreichen Abhandlungen und selbst zu umfangreichen Werken solcher Art den Anlaß gegeben. Auch die Ehrlichsche Hypothese von den haptophoren und toxophoren Gruppen geht auf analoge Vorstellungen zurück. Gegenwärtig scheint die Annahme, daß die Atomgruppen einer organischen Verbindung als solche in unmittelbare »molekulare« Wechselwirkung mit den Körperzellbestand-

1) Dieses Archiv 1885, Bd. 20.

teilen treten und dadurch jede in ihrer spezifischen Weise die Wirkungsart der ganzen Verbindung bestimmen, der mehr und mehr begründeten Einsicht weichen zu wollen, daß die primären pharmakologischen Wirkungen solcher Stoffe sich in der Regel nicht sowohl additiv aus den, ihren verschiedenen Atomgruppen mit mehr oder weniger Begründung zugeschriebenen Einzelwirkungen zusammensetzen, als vielmehr durch den einheitlichen Gesamtcharakter des Stoffes, d. h. konstitutiv bestimmt werden. Daß freilich die »konstitutiven« Eigenschaften einer Verbindung im letzten Grunde von der Art der in ihr vereinigten Atomgruppen mit bedingt sind, versteht sich von selbst, und insofern müssen, wie schon W. Ostwald hervorgehoben hat, grundsätzlich auch sie auf die additive Form sich zurückführen lassen. Tatsächlich ist es aber bisher nur in einigen wenigen Fällen, z. B. in gewissen Reihen homologer Verbindungen gelungen, einen bestimmten und meßbaren konstitutiven Einfluß der Atomgruppen und damit eine erkennbare Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von ihnen aufzufinden oder vorauszusagen.

Eine andere Reihe grundsätzlich wichtiger Forschungen und Fortschritte in der Pharmakologie hat ihren Ausgang genommen von der klassischen Arbeit Schmiedebergs über das Gift des Fliegenpilzes[1]) 1869 und die daran anknüpfende Untersuchung über die Nikotinwirkung am Herzen[2]). Die Muskarinarbeit ist ein unübertroffenes Muster einer vollständigen pharmakologischen Drogenuntersuchung, sowohl in bezug auf die chemische Auffindung, Darstellung und Analyse des wirksamen Stoffes, wie in der systematischen und kritischen Experimentaluntersuchung seiner Wirkungen. Außer dem in solcher Art bis dahin überhaupt ganz unbekannten, toxikologisch und therapeutisch wichtigen wechselseitigen Antagonismus zwischen Muskarin und Atropin, sowie dem einseitigen zwischen Muskarin und Nikotin, haben diese Untersuchungen auch die Kenntnis von der Herzinnervation und insbesondere dem vagalen Hemmungsapparat gefördert und das Vorhandensein eines nikotinempfindlichen Zwischenstückes zwischen Vagusnerv und seiner letzten Endigung erwiesen — des später als ganglıöse Synapse erkannten Gebildes. Auch die wichtige Entdeckung der mit dem Vagusstamm verbundenen Akzeleransfasern beim Frosch, die lange Latenz und Nachwirkung nach ihrer Reizung, ist aus der Nikotinuntersuchung hervorgegangen. Die ganze Pharmakologie der vegetativen Organsysteme, der heuristisch

1) Das Muskarin, Leipzig, Vogel 1869.
2) Truhart, Diss. Dorpat 1869; Schmiedeberg, Ber. Kgl. Sächs. Ges. d. W. 1870.

und didaktisch unentbehrliche Schematismus der »Systemgifte« (der parasympathischen, sympathischen usw. Gifte) gehen auf diese ersten Arbeiten Schmiedebergs zurück.

Eine andere, der Muskarinarbeit in der Schwierigkeit des Problems wie in seiner meisterhaften methodischen und kritischen Behandlung, endlich auch in ihrer wissenschaftlichen und praktischen Tragweite ebenbürtige Untersuchung betrifft die Darstellung der wirksamen Digitalisstoffe und die experimentelle Analyse ihrer Wirkungen auf die Kreislauforgane[1]). Schmiedebergs chemische, durch die pharmakologische Prüfung schrittweise geleitete Untersuchung der Digitalisbestandteile lieferte die erste wichtige und bis heute noch in ihren wesentlichen Teilen haltbare Grundlage der überaus schwierigen Digitalischemie, auf der alle späteren Untersucher weitergearbeitet haben. Für das bis dahin noch ganz unklare und vielfach umstrittene Verständnis von der Wirkungsart der Digitalis und ihrer therapeutischen Verwendbarkeit war Schmiedebergs Analyse ihrer Herzwirkungen von entscheidender Bedeutung; durch sie erst ward die von manchen alten Beobachtern wohl vermutete aber durch nichts bewiesene und von der Mehrzahl der Ärzte sogar geleugnete günstige Wirkung der Digitalis auf die Herzleistung klar erkannt und experimentell erwiesen. Eine zusammenfassende, auch historisch geschmückte Abhandlung über die Chemie und Pharmakologie der ganzen »Gruppe des Digitalins«, insbesondere der Oleander- und der Digitalis-Glykoside hat Schmiedeberg im 16. Bande dieses Archivs gegeben (1883). Mehrfache Ergänzungen sind dann später durch die Arbeiten seiner Schüler hinzugekommen.

Als pharmakologisch im engeren Sinne sind ferner Schmiedebergs Untersuchungen und die daran anschließenden Arbeiten seiner Schüler über die Wirkungen des Koffeins und verwandter Purinkörper gebührend hervorzuheben; sie nahmen ihren Ausgangspunkt von einer unter Schmiedebergs Leitung ausgeführten Dorpater Dissertation von O. Johannsen (1869), durch die die eigenartige unmittelbar kontraktionsfördernde Wirkung des Koffeins auf die gestreifte Muskulatur zum erstenmal richtig erkannt und gedeutet, und die irrtümliche Auffassung früherer Beobachter widerlegt wurde, wonach das Koffein die Muskeln lediglich wie Strychnin vom Zentralnervensystem aus in Krampf versetze. Die früheren und auch noch später sich geltend machenden Widersprüche in den Beobachtungen

1) Schmiedeberg, Dieses Archiv 1874, Bd. 3; Ludwigs Festschrift Leipzig 1875; Fr. Williams, Dieses Archiv 1880, Bd. 13. Dahingehörig auch Schmiedeberg über die elastische Verkürzung usw., Dieses Archiv. 1917, Bd. 82.

der Autoren klärte Schmiedeberg durch die bemerkenswerte Entdeckung auf, daß die beiden Froscharten, R. esculenta und R. temporaria zwar nicht grundsätzlich aber doch quantitativ verschieden mit ihren Organen auf das Koffein ansprechen, daß bei der R. esculenta das Rückenmark, bei der R. temporaria der Muskel empfänglicher für die Giftwirkung ist[1]). Auch die Koffeindiurese hat Schmiedeberg untersucht, und auf seine Anregung ist sie von W. v. Schröder experimentell analysiert und im wesentlichen aufgeklärt worden[2]).

Außer den hier angeführten, von ihm zum größten Teil selbst behandelten Fragen der Pharmakologie hat Schmiedeberg durch die große Zahl seiner Schüler nahezu alle wichtigen pharmakologischen Probleme bearbeiten lassen. Neben der Untersuchung sehr zahlreicher, ja der meisten theoretisch oder praktisch wichtigen organischen Arzneistoffe und Gifte mit Einschluß der tierischen Gifte, bildete ein sehr umfangreiches Arbeitsgebiet u. a. die systematische Untersuchung der akuten Wirkungen der Schwermetalle. Die älteren toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen darüber waren widersprechend und fehlerhaft, weil sie die örtlichen von den resorptiven Wirkungen zu trennen und zu unterscheiden nicht verstanden hatten. Durch die von Schmiedeberg geübte Anwendung komplexer bzw. organischer Metallverbindungen gelang es, die örtlichen, auf unmittelbarer Eiweißbindung beruhenden Metallsalzwirkungen auszuschließen und die Fernwirkungen auf Nerv, Muskel, Kreislauf und Stoffwechsel zur Anschauung zu bringen.

Die Früchte all dieser Arbeiten hat Schmiedeberg in seinem klassisch gewordenen »Grundriß der Arzneimittellehre« 1883 gesichtet und für den ihm vorschwebenden Zweck verarbeitet, den Zweck, »die Wirkungen der in praktischer Richtung wichtigen Agentien namentlich in bezug auf den Menschen zu schildern, die Folgen, die sich nach der Anwendung solcher Mittel unter verschiedenen Bedingungen für den Gesamtorganismus ergeben, zu charakterisieren und aus den pharmakologischen Tatsachen die allgemeinen Regeln für den Gebrauch der Arzneimittel abzuleiten«. Mit fast zu peinlicher Gewissenhaftigkeit hatte Schmiedeberg vermieden, dem Werk den umfassenderen Titel einer »Pharmakologie« zu geben, weil er letztere verstanden wissen wollte als die »Lehre von den im lebenden Organismus durch chemisch wirkende Substanzen hervorgebrachten Veränderungen im allgemeinen, ohne Rücksicht darauf, ob sie für Heil-

1) Dieses Archiv 1874, Bd. 2; Ber. d. D. chem. Ges. 1901, Bd. 34.

2) Dieses Archiv 1886, Bd. 22, 1887, Bd. 24; Schmiedeberg, D. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 82.

zwecke gebraucht werden oder nicht«, die Arzneimittellehre aber es nur mit solchen Agentien und Wirkungen zu tun habe, die zur Heilung von Krankheiten dienen mögen. Erst in den späteren Auflagen erhielt das Buch die Bezeichnung »Grundriß der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie«. In der bedeutsamen Einleitung des Werkes entwickelt Schmiedeberg seine grundsätzlichen, in der Folge allgemein angenommenen und erweiterten Anschauungen von der Art der pharmakologischen Wirkungen; unter dem Begriff der chemisch-pharmakologischen Wirkung versteht er nicht nur im engeren Sinne chemische, sondern vor allen Dingen auch »molekulare« Vorgänge, wie sie uns zum Beispiel bei der Bildung der Lösungen entgegentreten, d. h. also Vorgänge, »welche in das Gebiet der physikalischen Chemie fallen«. Der Abschnitt »die Quellen der Arzneimittellehre« bildet eine kurze aber um so eindrucksvollere Skizze ihres unerfreulichen und mühsamen Entwicklungsganges, der Abschnitt über »Einteilung der pharmakologischen Agentien und der Arzneimittel« bespricht den Wert und die Unentbehrlichkeit einer nach Buchheims Vorgang (1856) durchgeführten Systematik, d. h. Zusammenfassung der in ihren Grundwirkungen und pharmakologisch bedeutsamen Eigenschaften einander ähnlichen Stoffe zu Gruppen eines »natürlichen Systems«, ähnlich wie etwa in der Botanik das natürliche System der Pflanzenfamilien. Für die Zwecke einer praktischen Arzneimittellehre, die nur gewisse ärztlich verwertbare Wirkungen mit ihren Folgen berücksichtigen will, ist ein solches System nicht durchgehends verwendbar, wohl aber möglich und notwendig für Zwecke der Forschung; denn »Untersuchungen, die ohne Berücksichtigung einer solchen Systematik ausgeführt sind, haben gegenwärtig kaum einen Wert«.

Schmiedebergs Grundriß ist in die meisten Kultursprachen übersetzt worden und hat noch kurz vor dem Krieg die siebente Auflage erlebt. Das ist um so bemerkenswerter, als es sich keineswegs um ein leicht und mühelos genießbares Werk handelt: sein strenger, knapper Stil, der eine ungemein große Fülle nicht nur von Tatsachen, sondern auch von eingehend kritischen Erörterungen in gedrängter Kürze darbietet, verlangt vielmehr die volle Aufmerksamkeit und ernste Hingabe des Lesers, um den gedankenreichen Inhalt zu erfassen und auszuschöpfen. Dem Denkenden aber gibt dieses Meisterwerk die wissenschaftlich gesicherten und analysierten Beobachtungen der experimentellen Pharmakologie in verständlicher, organisch gegliederter und Richtung weisender Darstellung; es bildet zugleich die beste Widerlegung des Vorwurfs, der gegen Schmiede-

bergs Schule eine Zeitlang ist erhoben worden, als kümmere sie sich nicht um die Forderungen der praktischen Medizin und lehne die Beziehung zur Therapie grundsätzlich ab: im Gegenteil, diese notwendige Beziehung wird von Schmiedeberg ausdrücklich hervorgehoben und in vielen erklärenden Hinweisen für die Praxis nutzbar gemacht. Allerdings stets nur in grundsätzlichen Regeln, aus denen für den einzelnen Krankheitsfall Nutzen zu ziehen, Sache des denkenden Arztes bleibt, »die Pharmakologie ist ein Wegweiser für die Therapie; welchen Weg diese einschlagen will, hat sie selber zu entscheiden«. Übrigens hat Schmiedeberg sein lebendiges Interesse an praktischen Fragen in der medizinischen Gesetzgebung, bei den Beratungen des Reichsgesundheitsamtes über das Arzneibuch oder über toxikologisch-hygienische Gegenstände (z. B. das neue Blei- und Zinkgesetz) mit seiner persönlichen, durch Sachkunde und lauteres Urteil ausgezeichneten Betätigung noch bis in die allerletzte Zeit hinein bewiesen.

Schon vorher habe ich erwähnt, von wie großer Bedeutung es gewesen, daß Schmiedeberg gleich am Beginn seiner wissenschaftlichen Laufbahn in Dorpat mit B. Naunyn in Berührung und demnächst in enge wissenschaftliche und freundschaftliche Beziehung trat: gleich beim Beginn seiner Tätigkeit in Straßburg 1872 kam es zur Gründung des von Klebs, Naunyn und Schmiedeberg herausgegebenen Archivs für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, eines Unternehmens, das für die Entwicklung der theoretischen Medizin in Deutschland von größter Bedeutung werden sollte. Durch die Vereinigung der Herausgeber und durch den Titel der Zeitschrift wurde die enge Beziehung der Pharmakologie zur Pathologie ausgedrückt, indem beide Wissenschaften sich in die gemeinsame Aufgabe zu teilen haben, die Lebensvorgänge unter abnormen Bedingungen zu erforschen und zu beherrschen. Es hat dies in der Tat zu regem Austausch der Probleme und Arbeitsmethoden in den nahe verwandten Disziplinen geführt und für alle Teile, insbesondere aber auch für die normale Physiologie reiche Früchte getragen: »Für das Endresultat ist es gleichgültig, ob schließlich die Pathologie in die Pharmakologie aufgeht oder umgekehrt, und ob dann beide mit der Physiologie zu einer einheitlichen Lebenslehre zusammenfließen«.

Da für die Sammlung pharmakologischer Forschungen das Archiv lange Zeit das einzige war und bis zur Stunde noch eines der bedeutendsten geblieben ist, so war und ist auch der größere Anteil an den darin gebrachten Veröffentlichungen pharmakologisch und rechtfertigt in diesem Sinne die oft gebrauchte kurze Bezeichnung als »Schmiedebergs Archiv«.

Das in dem soeben aus dem »Grundriß« angeführten Satze enthaltene Programm kennzeichnet übrigens treffend Schmiedebergs eigene wissenschaftliche Vielseitigkeit. In erster Linie freilich betrachtete Schmiedeberg sich als bahnbrechenden Vorkämpfer und Vorarbeiter der Pharmakologie als solcher, und machte es sich zur Lebensaufgabe, dieser Disziplin die gesicherte wissenschaftliche Grundlage und Abgrenzung zu geben, und ihr dadurch den notwendigen und gebührenden Anteil an dem Unterricht und der Ausbildung der Ärzte, sowie die ihr angemessene Gleichstellung mit den Schwesterdisziplinen an den Universitäten zu erringen. In welchem Maße ihm dies Werk gelungen, braucht hier nicht ausgeführt zu werden. Schmiedebergs innerste persönliche Neigung gehörte aber doch nicht so sehr der experimentellpharmakologischen als der physiologischen, insbesondere der physiologisch- und pathologisch-chemischen Forschung; und ihr verdankt die Wissenschaft die reichen Früchte seiner tiefgründigen Arbeiten über den normalen und den pathologisch oder pharmakologisch veränderten Stoffwechsel und den Chemismus der Gewebe.

Eine seiner ersten Arbeiten dieses Gebietes lieferte den Nachweis des Vorkommens von unterschwefliger Säure im Harn von Hunden und Katzen [1]). Viel wichtiger und von grundsätzlicher Bedeutung war die in Gemeinschaft mit G. von Bunge durchgeführte Untersuchung über die Bildung der Hippursäure aus zugeführter Benzoësäure und Glykokoll im Organismus des Hundes [2]). Vorläufige Versuche an entleberten Fröschen hatten ergeben, daß die Leber nicht, oder zum wenigsten nicht allein, der Ort der Hippursäurebildung ist; an Hunden zeigte sich nun nach Unterbindung beider Nieren die Hippursäurebildung aufgehoben, und es gelang Schmiedeberg und Bunge in der ausgeschnittenen, mit defibriniertem Blut durchströmten Niere die Paarung von Glykokoll und Benzoësäure nachzuweisen. Mit dem zerstampften und fein zerriebenen Nierenbrei gelang die Paarung unter keinen Umständen: es wurde hier zum ersten Male die grundsätzlich wichtige Tatsache gefunden und erkannt, daß die synthetisch-fermentative Leistung an lebendes Zellprotoplasma gebunden ist zum Unterschied von oxydativen und spaltenden Enzymen, als welche davon trennbar dargestellt werden können. Ein solches, in den Geweben weitverbreitetes spaltendes Ferment, das Histozym, hat Schmiedeberg aus der Schweinsniere darzustellen gelehrt [3]), ein thermolabiles

1) Archiv für Heilkunde 1867, Bd. 8.
2) Dieses Archiv 1876, Bd. 6.
3) Ebenda 1881, Bd. 14.

Oxydationsenzym wurde in ergänzenden Versuchen von Jaquet[1]) aus abgetöteten Lungen und Nieren ausgezogen.

Mit diesen Versuchen ist die methodische Grundlage zu allen weiteren derartigen Untersuchungen über den Stoffwechsel in den Organen gegeben und bereits eine Reihe grundsätzlicher Fragen des Stoffwechsels ihrer Lösung zugeführt worden. Schon früher (1877) hatte Schmiedeberg eines der wichtigsten Stoffwechselprobleme in Angriff genommen, auf das ihn die bereits 1871 im Dorpater Institut gemachte Beobachtung geführt hatte, daß der saure Harn der Fleischfresser selbst nach sehr reichlicher Zufuhr von kohlensaurem oder essigsaurem Ammon nicht wie nach entsprechender Fütterung mit Natriumkarbonat oder Azetat alkalische Reaktion annimmt. Schmiedeberg vermutete, daß das Ammoniumkarbonat in Harnstoff umgewandelt werde, und veranlaßte E. Hallervorden zu entsprechenden Versuchen, die in der Tat die erwartete Bestätigung brachten[2]).

Ort und Bedingungen der Harnstoffsynthese mit Hilfe der Ludwigschen Durchströmungsmethode an überlebenden Organen festzustellen, war nun die von Schmiedeberg weiter ins Auge gefaßte Aufgabe: sie ist einige Jahre später bekanntlich in meisterhafter Weise durch W. von Schröder gelöst worden[3]).

In engen Zusammenhang mit dem Problem der Harnstoffbildung aus Ammonkarbonat trat die gleichzeitig in Angriff genommene Untersuchung über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus (Walter 1877). Es ergab sich, daß Pflanzenfresser leicht, Fleischfresser viel schwerer durch Säurezufuhr unter den Erscheinungen des Komas zu vergiften sind, und zwar weil letztere imstande sind, die zugeführte Säure zum Teil durch NH_3 unter Ablenkung von der Harnstoffsynthese zu neutralisieren und so die Alkalikarbonate des Blutes und der Gewebe zu schonen; die Pflanzenfresser besitzen diese Schutzvorrichtung nicht, auch der Mensch nur in beschränktem Maße, so daß bei einer Säurevergiftung zwar auch viel Ammonsalz im Harn ausgeschieden wird, aber trotzdem ein so großer Verlust an Natriumkarbonat eintreten kann, daß der Vergiftete im Koma zugrunde geht. Dieser wichtige Fund hat dann, wie bekannt, zu der folgeschweren Entdeckung der Säurevergiftung durch Oxybuttersäure im diabetischen Koma und zu der oft lebensrettenden Behandlung durch Alkalieinlauf geführt (vgl. die Arbeiten der Naunyn-

1) Dieses Archiv 1892, Bd. 29.
2) Ebenda 1877, Bd. 8.
3) Ebenda 1885, Bd. 19.

schen Schule[1])). Auch bei einer großen Reihe anderer pathologischer Zustände, bei Infektionskrankheiten, bei vielen Vergiftungen, wie durch Phosphor, Arsen, Eisen u. a. m. ist die endogene Säurevergiftung, d. h. die Minderung der Karbonatalkaleszenz des Blutes eine wesentliche Begleiterscheinung und für das Verständnis der Symptome, der Prognose und der Therapie von Bedeutung.

Im Jahre 1876 hatte Schmiedeberg bei Gelegenheit einer Untersuchung über die Pharmakologie des Kampfers[2]) die Beobachtung gemacht, daß der verfütterte Kampfer im Harn nicht als solcher, sondern in einer nach dem Kochen mit Salzsäure CuO reduzierenden Verbindung ausgeschieden wird. Der neue Stoff ist dann 1879 von Schmiedeberg in Gemeinschaft mit mir rein gewonnen und analysiert worden: es ergab sich eine Verbindung des aus dem Kampfer oxydativ entstandenen Campherols mit einer reduzierenden Säure von der Formel $C_6H_{10}O_7$, die mit Rücksicht auf ihre Verwandtschaft mit der Glukose den Namen Glukuronsäure erhielt[3]). Mit der Glukuronsäure ist der Nachweis geliefert für die Möglichkeit des unmittelbaren oxydativen Abbaues der Glukose ohne die sonst obligate vorangehende Spaltung in Milchsäure; spätere Untersuchungen Schmiedebergs haben dann dargetan, daß dieser Vorgang zu den normalen im Organismus gehört, insofern die Glukuronsäure sich als ein wesentlicher Bestandteil des Knorpelgewebes vorfindet, nämlich als Paarling in dem von Schmiedeberg aus dem Knorpel gewonnenen Chondrosin, einem Spaltprodukt der Chondroitinschwefelsäure[4]). Für die Beurteilung von Stoffwechselvorgängen bzw. Fäulnisprozessen im Organismus sind die gepaarten Glukuronsäuren von größter Bedeutung geworden; wahrscheinlich ist die Glukuronsäure auch als Quelle der Organpentosen anzusprechen.

Die schon in Dorpat 1869 unter Schmiedebergs Leitung und Teilnahme begonnene[5]) und später (1896—1898 durch Straub, Rosenstein und v. Vámossy) fortgeführte Untersuchung über den CO-Diabetes hatte das auffällige Ergebnis gebracht, daß für das Zustandekommen des Diabetes nicht der Zuckervorrat im Organismus oder die Zuckerzufuhr entscheidend ist, sondern gewisse alkohollösliche Produkte der Eiweißverdauung. Schmiedeberg hat sich

1) Coranda, Hallervorden, Dieses Archiv 1879/80, Bd. 12.

2) Wiedemann, Ebenda 1876, Bd. 6.

3) Schmiedeberg u. H. Meyer, Hoppe Seylers Ztschft. 1879, Bd. 3.

4) Schmiedeberg, Dieses Archiv 1891, Bd. 28.

5) L. Senff, Diss. Dorpat 1869. — Straub, Rosenstein, v. Vámossy, Dieses Archiv Bd. 38, 40, 41.

mit diesem Gegenstand lange Jahre beschäftigt und schließlich — es ist die letzte seiner Veröffentlichungen[1]) — eine eigenartige Theorie des Diabetes mellitus daraus entwickelt. Er schloß nämlich auf das Vorkommen einer »diabetogenen Substanz« im normalen Stoffwechsel, die jedoch nur beim Fehlen oder Versagen des regulierenden Pankreashormons wirksam werde, nämlich den Gewebszucker durch Anlagerung unangreifbar mache, bis er erst in der Niere wieder abgespalten und dann ungenutzt ausgeschieden werde. Danach wäre jede Art des Diabetes (CO, Adrenalin usw.) auf ungenügenden pankreatischen Schutz gegenüber der »diabetogenen Substanz« zu beziehen. — Schmiedeberg selbst hat im Schlußsatz die Möglichkeit mannigfacher Einwände zugegeben, und in der Tat läßt sich seine Theorie mit manchen neueren klinischen und experimentellen Beobachtungen einstweilen nicht in Einklang bringen. Darauf näher einzugehen ist hier nicht der Ort.

Von Schmiedebergs grundlegenden und umfassenden Arbeiten erwähne ich weiter die über viele Jahre sich erstreckende und auch erst ganz zuletzt in einer bedeutsamen Abhandlung zusammengefaßten Untersuchungen über die stickstoffhaltigen Kohlehydratverbindungen der Eiweißstoffe[2]). Schmiedeberg gibt darin seine Darstellung und Analyse des Hyaloidins, d. i. des von ihm so benannten biuretfreien Mutterstoffes der in verschiedenen Eiweißkörpern enthaltenen CuO-reduzierenden Gruppen, erörtert die von ihm angenommene Strukturformel, wonach das Hyaloidin sich aus Diglukosamin, Hexose und Essigsäure zusammensetzt, und entwickelt die Beziehungen dieses Körpers zur Bildung der Chondroitinschwefelsäure, des Collagens und des Amyloids, sowie seine Verwandtschaft mit dem Chitin. — Die Weiterführung und Vollendung dieser für die Physiologie des Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels ungemein wichtigen Untersuchungen ist durch das Abbrechen von Schmiedebergs Tätigkeit in Straßburg verhindert worden.

Durch sein bei der Hyaloidindarstellung schon erfolgreich angewandtes »Kupferazetat-Verfahren« ist es Schmiedeberg auch gelungen zum erstenmal die Nukleinsäure analysenrein, d. h. ganz frei von Eiweißspuren und von Protaminen zu gewinnen[3]). Veranlassung und Material zu dieser Arbeit hatte Schmiedeberg aus dem Nachlaß Mieschers erhalten, dessen jahrelangen grundlegenden Untersuchungen über die Lachsmilch unvollendet und unveröffent-

1) Dieses Archiv 1921, Bd. 90.

2) Ebenda 1920, Bd. 87.

3) Ebenda 1899, Bd. 43; 1907, Bd. 56; Nelson, Ebenda 1908, Bd. 59.

licht geblieben waren und nun nach Mieschers Tode von Schmiedeberg vervollständigend bearbeitet und herausgegeben wurden.

In einer Ansprache in der Preußischen Akademie der Wissenschaften macht Planck gelegentlich die treffende Bemerkung »zu einer führenden Rolle in der Wissenschaft gehöre noch etwas anderes als selbst die allerreichste, durch vollendete Sachkenntnis geleitete und durch kritischen Scharfblick gezügelte Gestaltungskraft. Es gehöre dazu auch die Gewissenhaftigkeit, welche auch unscheinbaren Dingen, falls sie nur ein grundsätzliches Interesse beanspruchen, Beachtung schenkt und ihnen, wenn es sein muß, bis in kleine entlegene Winkel nachspürt . .«: ein solcher zähe und gewissenhafte Spürtrieb verrät sich bei Schmiedeberg fast noch deutlicher, als in den soeben angeführten großen und weitausschauenden Arbeiten, gerade in einer Reihe von feinen Einzeluntersuchungen, zunächst mehr deskriptiven Charakters, die zufälligen Anregungen entsprangen: so in der Auffindung einer Methode zur Reindarstellung der Paranußkrystalle[1]), die er als die Magnesiumverbindung des Vitellins erkannte; in der Darstellung und genauen Untersuchung des Sinistrins[2]), eines dextrinähnlichen, aber linksdrehenden Kohlehydrates aus der Meerzwiebel; endlich in der bewunderungswürdigen Analyse der Wohnröhren des Ringelwurmes Onuphis tubicola, aus welchen — aus im ganzen 32 g Rohstoff — er das Onuphin[3]) gewann und als einen dem Hyalin der Echinococcusblasen nahe verwandten, kohlehydrathaltiger Körper kennen lehrte.

Diese nur das Wichtigste berührenden Angaben mögen genügen, um von Schmiedebergs Bedeutung und von seinen Verdiensten auch auf dem Gebiet der physiologischen und pathologischen Chemie einen Begriff zu geben. — Schmiedebergs fachwissenschaftliche Arbeiten zu lesen ist nicht leicht, sein Stil ist bei aller Klarheit und Reinheit der Form doch ungemein streng, die Darstellung sachlich gedrängt — genau genommen wohl kein Wort zu wenig, aber sicherlich auch keines zu viel; so daß der Leser zu angespannter Aufmerksamkeit und Sammlung genötigt wird. Das gilt ebenso von seinen einzelnen Abhandlungen, wie namentlich von seinem »Grundriß«. Dagegen wußte er in populären Schriften, wie z. B. in dem Büchlein »Arzneimittel und Genußmittel«[4]), auch eine allgemein verständliche Darstellung zu geben und oft auch einen anmutigen und

1) Hoppe Seylers Ztschft. 1877, Bd. 1.
2) Ebenda 1879, Bd. 3.
3) Mitt. Zool. Stat. Neapel 1882, Bd. 3.
4) Leipzig, Teubner, 1912.

selbst vergnüglichen Ton anzuschlagen: so in den »Historischen und experimentellen Untersuchungen über die Zichorie und den Zichorienkaffee in diätetischer und gesundheitlicher Beziehung«[1]), worin er sich für die arg verleumdete Zichorienwurzel einsetzt als einen »bei richtiger Zubereitung sehr wohlschmeckenden und gesundheitlichen Ersatz des Kaffees«. Oder in der Studie »Über Naturwein und Kunstwein«[2]). Schmiedeberg selbst wußte nicht nur einen edlen Wein zu schätzen, sondern hatte sich auch eine feine Kennerschaft in Weinfragen erworben. So spricht er mit offenbarer Freude von der »harmonischen Rundung und Vollkommenheit der Edelweine vom Rhein, von der Mosel, von Burgund und aus dem Bordeauxlande«; »Der Weinkenner wird nicht nur diese Gruppen von Edelweinen nicht verwechseln, sondern auch recht gut zu unterscheiden vermögen, welchen Anteil an dem Bouquet einerseits die Traubensorten und andererseits die Edelfäule und die alkoholische Gärung haben«. Und mit gebührender Verachtung wendet er sich zum Schutz der Edelweinzucht gegen alle durch Nachhilfe, wie das Gallisieren, verbesserten Sauerweine und gar gegen die »Kunstweine« schlechtweg: »Die Kunst der Weinbereitung besteht in der richtigen Leitung der Gärung und der passenden »Kellerbehandlung«. Der dabei erzielte Wein ist aber kein Kunstwein. Die Herstellung des letzteren erfordert keine Kunst.« »In einem solchen Gemisch schmeckt man jeden einzelnen Bestandteil, also vor allem Wasser, Alkohol, Säure und die verschiedenen Bouquetstoffe, deutlich gesondert durch. In einem guten Wein wirken diese Stoffe weit weniger jeder für sich, sondern alle zusammen fast wie ein einheitlicher Stoff, und erzeugen einen zwar nicht einfachen, aber doch harmonisch gerundeten Geschmackseindruck.« Für die erfreulichen, aber auch für die unter Umständen schädlichen Wirkungen der Edelweine kommen neben dem Alkohol namentlich die jedem Wein eigenen »Bouquetstoffe« in Betracht: sie verursachen jene Erschlaffung der Hirngefäße, von der das Kopfweh abhängt, das dem unvorsichtigen Genusse zu folgen pflegt; manche Weine haben wegen der besonderen Beschaffenheit ihrer Bouquetstoffe diese Wirkung in hohem Grade und können daher für Kranke schädlich sein. »Eigentlich müßte jeder Arzt die Weine in dieser und jeder andern gesundheitlichen Beziehung kennen. Diese Kenntnis zu vermitteln ist eine der Aufgaben der Pharmakologie, die aber noch

1) Arch. f. Hygiene 1912, Bd. 74.

2) Über Naturwein und Kunstwein. Leipzig, Vogel, 1900.

nicht an allen deutschen Universitäten in ausreichender Weise selbständig vertreten ist.« Heute, nach 20 Jahren, wäre die gewünschte »ausreichende Vertretung« allenfalls vorhanden.

Schmiedeberg hatte einen empfänglichen Sinn für Geruchs- und Geschmacksgenüsse, aber die höhere Befriedigung gewährte ihm dabei doch das feine verstandesmäßige Unterscheidungs- und Erkenntnisvermögen, das in seiner Anlage vorhanden bewußt geübt und ausgebildet worden. Auch in seinem Verhältnis zur Kunst, namentlich der Architektur und Malerei, für welche Schmiedeberg seit seiner frühen Jugendzeit lebhaftes und tiefes Interesse bekundete, vereinigte sich die unmittelbare Freude des Genusses mit der gründlichen Kennerschaft, die er sich durch oft wiederholte eingehende Studien in den Kunststätten Italiens und Spaniens erworben hatte Auf der guten und immer wieder auch für alle Naturwissenschaft bewährten Grundlage humanistischer Schulung und Erziehung fußend hatte Schmiedeberg sich auch die Hochschätzung und das Verständnis der alten Sprachen und ihres Schrifttums bewahrt. In seinen Arbeiten finden sich mannigfache Belege seiner geschichtlichen und sprachlichen Quellenstudien, und noch als Achtzigjähriger hat Schmiedeberg in den Schriften der Wissenschaftlichen Gesellschaft in Straßburg (1918) eine eingehend gelehrte und kritische, historisch und sachlich ebenso lehrreiche wie anziehende Abhandlung über die Pharmaka in der Ilias und Odyssee veröffentlicht.

In der Vorlesung für Studierende gab Schmiedeberg seine Lehre mit großem Ernst, mehr dogmatisch als diskutierend, stets in freier, genau durchdachter Rede; der Vortrag war wie sein Stil nüchtern, gedrungen, sehr inhaltreich und von überlegenem und sehr bestimmt gefaßtem Urteil; er war deshalb trotz des Verzichtes auf allen Redeschmuck und Glanz immer höchst eindrucksvoll und von nachhaltiger Wirkung. Bei der Erörterung einer wissenschaftlichen oder auch politischen Frage im Gespräch ließ Schmiedeberg sich meiner Erinnerung nach wenig auf weitläufige Widerlegung entgegenstehender Ansichten oder Einwürfe ein, sondern gab in einigen lapidaren Sätzen seiner wohlerwogenen und festgehaltenen Meinung entschiedenen Ausdruck. Es war nicht seine Sache und auch nicht seine Absicht auf fremde Gedankengänge einzugehen — in dieser Einseitigkeit, um nicht zu sagen Starrheit, lag mit ein Teil seiner zielbewußten Kraft und auch seines Erfolges. Im übrigen ließ er den Schülern im Laboratorium, so weit sie schon selbständig zu arbeiten imstande waren, freie Hand, bekümmerte sich jedoch genau um eines jeden Arbeit in Anlage, Ausführung und kritischer Ver-

wertung. Mit Anfängern konnte Schmiedeberg sich methodisch sehr eingehend und persönlich beschäftigen und sie in allen Kunstregeln und Handgriffen selbst unterweisen: das Ziel war stets, zum selbständigen Denken und Urteilen und zu genauem, vor allem aber zu streng gewissenhaftem Arbeiten zu erziehen.

Unerreicht als bahnbrechender und schöpferischer Geist ist uns der Meister in seinem unermüdlichen Fleiß, seiner tiefen, auch das Kleinste würdigenden Gewissenhaftigkeit und in der gründlichen Verachtung allen Scheines und aller kleinlichen Eitelkeit — ist Schmiedeberg in seiner schlichten, einfachen Wirklichkeit uns allen, die wir unter seinen Augen zu arbeiten das Glück hatten, ein Ehrfurcht und Nachfolge gebietendes Vorbild geblieben.

Dem in Schmiedebergs Festbande dieses Archivs 1908 enthaltenen Verzeichnis seiner Arbeiten sind hinzuzufügen:

Rudolf Buchheim, Nachruf. Dieses Archiv 1912, Bd. 67. — Historische und experimentelle Untersuchungen über die Zichorie usw. Archiv f. Hygiene 1912, Bd. 74. — Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Wandung der Echinococcusblasen usw. Madelungs Festschrift, Tübingen 1916. — Über elastische Verkürzung und aktive Erschlaffung lebender Muskeln. Dieses Archiv 1917, Bd. 82. — Die Pharmaka der Ilias und Odyssee. Schriften der wissenschaftl. Ges. in Straßburg 1918. — Über die Bestimmung des Wirkungswertes der Digitalis usw. Dieses Archiv 1919, Bd. 62. — Über die stickstoffhaltigen Kohlehydratverbindungen der Eiweißstoffe. Über die Kohlehydratabkömmlinge der Mukoide und Mucine. Über die Beziehungen des Hyaloidins zur Bildung der Chondroitinschwefelsäure, des Collagens und des Amyloids im Organismus. Über Chitin und Chitinabkömmlinge des Tier- und Pflanzenreiches. Dieses Archiv 1920, Bd. 87, Heft 1/2. — Über die Vorgänge bei der Zuckerausscheidung im Diabetes. Dieses Archiv 1921, Bd. 90.

I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
(Direktor: Prof. Dr. A. Gürber.)

Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung des Wärmehaushalts.

Von
Privatdozent Dr. **Paul Schenk,**
Assistent der medizinischen Poliklinik Marburg.

(Mit 1 Kurve.)

Wir wissen, daß das Schilddrüsensekret allein auf Blutdruck und Pulszahl sowie auf die Kontraktionen des überlebenden Säugetierherzens ohne Einfluß ist (Flack, v. Rodt, Richardson, Kakehi), daß es dagegen das ganze autonome Nervensystem — sowohl das sympathische wie das parasympathische — in seiner Anspruchsfähigkeit steigert. Die Steigerung der elektrischen Erregbarkeit des N. splanchnicus, vagus und depressor sowie die Verstärkung der Adrenalinwirkung ist von der Asherschen Schule[1]) nachgewiesen worden. — Der Einfluß des Sekrets auf den Stoffwechsel galt schon seit langem als unbezweifelbar, doch galten die älteren Versuche, z. B. die der Gürberschen Schule[2]), nicht mehr als völlig beweiskräftig, seitdem man festgestellt zu haben glaubte, daß die Hauptbestandteile der von den Untersuchern benutzten Präparate, Eiweiß und Jod, bei der Erzielung der Schilddrüsenwirkung fast gänzlich nebensächlich sind, und daß sich die der Schilddrüse zugeschriebenen Beeinflussungen des Stoffwechsels auch durch eiweiß- und beinahe

1) L. Asher, Dtsch. med. Woch. 1916, Nr. 34, S. 1028.

2) s. A. Gürber, Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-med. Gesellschaft 1896.

jodfreie Extrakte der Drüse erreichen lassen. So erzielte Abelin[1]) durch das lediglich Eiweißabbauprodukte von der Art der proteinogenen Amine und etwas Jod enthaltende Thyreoglandol oft Erhöhung des Grundumsatzes hungernder normaler und besonders schilddrüsenloser Tiere, und Adler[2]) konnte durch dasselbe sogar den Winterschlaf der Igel unterbrechen.

In anderer Weise gingen Mansfeld[3]) und Loewi[4]) vor, um den Einfluß des Schilddrüsenhormons auf den Stoffwechsel zu beweisen. Mansfeld und Loewi zeigten, daß die Zuckerspaltung des auf der Höhe des Temperaturanstiegs nach Wärmestich isolierten Kaninchenherzens bedeutend gesteigert ist, daß man dagegen nach Thyrektomie unter sonst ganz gleichen Versuchsbedingungen nur einen ganz geringen Zuckerverbrauch findet.

Aus dieser kurzen Übersicht geht bereits hervor, daß es in neuerer Zeit anscheinend gelungen ist, die auf Grund älterer Versuche und zahlreicher klinischer Beobachtungen gehegte Ansicht von einem großen Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel experimentell zu bestätigen. Die in folgendem mitgeteilten eigenen Untersuchungen sollen ein weiterer Beitrag auf diesem Forschungsgebiete sein.

Als Versuchstiere benutzte ich ausschließlich gutgenährte, ausgewachsene, meist männliche Kaninchen.

Die Stoffwechselversuche wurden alle im Hungerzustande gemacht und die Tiere häufig zur Ermöglichung einer längeren ungestörten Beobachtungszeit vorher mit Hafer angemästet. Meist wurde den Tieren etwas Wasser in den Käfig gesetzt, um eine möglichst gleichmäßige Harn- und N-Ausscheidung zu erzielen.

Zur Stickstoffbestimmung wurde die in 24 Stunden entleerte Harnmenge im Käfig aufgefangen und außerdem alle 24 Stunden der Harn vorsichtig abgedrückt. Mit einem aliquoten Teil davon wurde die N-Bestimmung nach der von Argutinsky angegebenen Modifikation[5]) der Kjeldahlschen Methode vorgenommen. Zur Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels benutzte ich den von Gürber modifizierten Haldaneschen Apparat[6]).

Bei der Thyrektomie wurden die Epithelkörperchen selbstverständlich geschont.

---

1) J. Abelin, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80, S. 259 und 1919, Bd. 93, S. 128.

2) L. Adler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1920, Bd. 86, S. 159 und 1920, Bd. 87, S. 4.

3) G. Mansfeld, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie 1920, Bd. 184, S. 281.

4) A. Loewi und O. Weselko, Zentralbl. f. Physiol. 1914, Bd. 28, S. 197.

5) Argutinsky, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 46, S. 581.

6) Genaue Beschreibung s. bei O. Hirz, Inaug.-Diss. Marburg 1913.

Da bei der zur Anregung einer möglichst starken Hormonbildung vorgenommenen Abkühlung der Tiere die Intensität der Abkühlung bedeutend wichtiger ist als die Zeitdauer derselben, wurde auf die sonst übliche Unterbringung der Tiere im Eisschrank verzichtet und lediglich Ätherabkühlung vorgenommen[1]). Das Tier wurde dabei in Rückenlage aufgespannt und der Bauch desselben langsam mit Äther begossen — Inhalationsschutz —, so daß z. B. bei einem 2800 g schweren Tiere in 10 bis 12 Minuten etwa 250 ccm Äther verbraucht wurden. Es wurde damit in 15—20—25 (!) Minuten ein Sinken der Temperatur um ungefähr 2,5° erreicht. Wird das Tier jetzt abgebunden und trocken gerieben, so sinkt die Temperatur während der nächsten 20—30 Minuten noch um 2—3°, um dann allmählich wieder anzusteigen. Sobald der Temperaturanstieg deutlich zum Ausdruck kam — meist ungefähr 1 Stunde nach Beginn der Abkühlung —, wurde schnell aus der Carotis die Blutentnahme (etwa 25 ccm) vorgenommen. Entnahmen aus den Ohrvenen waren fast stets wegen der starken Verengerung der Gefäße unmöglich. — Diese Methode der Abkühlung hat vor derjenigen des Besprengens des Fells mit Wasser den großen Vorzug, daß sie genau dosierbar ist, weil man nach dem Abbinden das Tier fast augenblicklich trockenreiben kann. — Selbstverständlich gelang der Abkühlungsversuch nicht bei allen Tieren. Während die einen sich unter lebhaftem Zittern sehr lange bei hoher Temperatur hielten, um dann plötzlich einen krassen Temperatursturz zu zeigen, sank bei anderen die Temperatur von vornherein ziemlich schnell und fiel auch nach dem Abbinden noch stark (z. B. von 39,5° auf 29°). Die Erholung blieb dann auch trotz künstlichen Erwärmens aus oder erfolgte nur ganz allmählich. Am besten bewährten sich graue Kaninchen.

Wie Hirz[2]) u. A. gezeigt haben, erfährt beim hungernden Tier die sich in der O_2-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung äußernde Verbrennungsgröße des Körpers von Tag zu Tag eine Abnahme. Der respiratorische Quotient sinkt schnell auf die für vorwiegende Fettverbrennung spezifischen Werte von 0,68—0,70—0,75 und steigt erst bei vermehrtem Zerfall von Körpereiweiß auf 0,8 und höher. Ebenso steigt die zunächst niedrige N-Ausscheidung bei zunehmendem Organeiweißzerfall.

Als Beispiel der von mir erhaltenen Versuchsergebnisse diene folgende Tabelle.

Die anderen Versuchsreihen gaben ähnliche Resultate.

Ganz anders sieht jedoch die Stoffwechseltabelle beim hungernden schilddrüsenlosen Tiere aus. Daß der Gaswechsel und der in der N-Ausscheidung zum Ausdruck kommende Grundumsatz des Tieres ganz außerordentlich niedrig sein kann, ist seit den Untersuchungen

1) Zuerst beschrieben von Freund und Marchand, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 276.

2) O. Hirz, a. a. O.

Tabelle 1.

Hungerversuchsreihe beim normalen Tier.

Kaninchen Nr. 1, kräftiges, mittelgenährtes Tier. Bei Beginn des Versuchs 2570 g Gewicht. Letzte Fütterung 8. V. 1921 früh.

Datum	Uhr	Mittl. Tages-gew. d. Tieres g	Ausscheidung CO_2 g	Ausscheidung H_2O g	Gewichtsverlust g	O_2-Aufnahme g	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg g	O_2 pro kg g	g N pro kg in 24 Stunden	Bemerkung
9. V.	1h 30′—3h 30′	2480	7,22	6,51	6,64	7,09	0,74	2,80	2,76	0,453	2. Hungert
10. V.	1h 09′—3h 09′	2422	6,41	5,91	6,03	6,29	0,74	2,58	2,53	0,416	3. »
11. V.	1h 01′—3h 01′	2313	6,32	6,02	6,35	5,99	0,76	2,65	2,51	0,497	4. »
12. V.	12h 54′—2h 54′	2175	5,60	4,65	4,85	5,40	0,75	2,53	2,44	0,805	5. »
13. V.	12h 53′—2h 53′	1950	4,90	3,63	3,90	4,63	0,76	2,53	2,39	1,154	6. »

von E. Maier[1]), Eppinger[2]), Magnus-Levy[3]), Eckstein[4]) u. A. bekannt. Doch ist damit noch nicht das Wesentliche der äußerst eigenartigen Stoffwechselveränderung nach Thyrektomie getroffen. Schon Schlotthauer[5]) fand beim hungernden thyrektomierten Tier am 5. und 6. Hungertage die auffallend niedrigen respiratorischen Quotienten von 0,61 und 0,62, und Pawlow[6]) fand beim hungernden schilddrüsenlosen Hunde neben der Abnahme der N-, CO_2- und HO_2-Ausscheidung eine Zunahme der O_2-Aufnahme um 13—26%!

Bei meinen Versuchen fiel zunächst auf, daß das fressende schilddrüsenlose Tier einen abnorm hohen respiratorischen Quotienten hat, daß aber im Hungerversuch die O_2-Aufnahme bei weitem nicht so stark fällt wie die CO_2- und N-Ausscheidung, und daß infolgedessen der respiratorische Quotient am 3. bis 6. Hungertage ganz außerordentlich niedrige Werte bekommt! Werte von 0,5 waren keine Seltenheit, ja, mehreremal habe ich sogar einen respiratorischen Quotienten von 0,44 erhalten. Der Stoffwechsel ist also nicht nur quantitativ sehr stark herabgesetzt und zeigt oft einen auffallend geringen

1) E. Maier, Inaug.-Diss. Würzburg 1897.

2) Eppinger, Falta und Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66, Heft 1.

3) Magnus-Levy, Ebenda 1897 und v. Noorden, Handbch. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

4) E. Eckstein und E. Grafe, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chem. 1919, Bd. 107, S. 73.

5) Fr. Schlotthauer, Inaug.-Diss. Würzburg 1896.

6) Pawlow, Sapiski Chark. Univers. 1912, Bd. 1, 2, 4 und 1913, Bd. 1, zit. nach Korentschewsky, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914, Bd. 16, S. 68.

Grundumsatz, sondern er ist qualitativ ein gänzlich anderer! Bei den jetzt vor sich gehenden Umsetzungen wird ganz außergewöhnlich viel Sauerstoff verbraucht! — Daneben fiel auf, daß das schilddrüsenlose Tier trotz verhältnismäßig starker Gewichtsabnahme infolge reichlicher Wasserabgabe per os und durch den Harn den Hungerzustand sehr lange aushält und munter bleibt, wahrscheinlich infolge längeren Vorhaltens der Eiweißreserve. Diese lebensverlängernde Wirkung ist zwar bereits von Marinesco[1]) und Mansfeld[2]) gefunden worden. Mansfeld hat sogar bei schilddrüsenlosen Kaninchen und Hunden jede prämortale Eiweißumsatzvermehrung vermißt. Die qualitative Änderung des Stoffwechselumsatzes ist ihnen jedoch scheinbar entgangen. Ein völliges Ausbleiben der prämortalen Eiweißumsatzsteigerung habe ich nicht gesehen. Bei genügend langer Verfolgung des Stoffwechsels — z. B. 12 Tage — habe ich eine von einem Ansteigen des respiratorischen Quotienten begleitete Steigerung der N-Ausscheidung feststellen können, welche allerdings hinter der beim normalen Tier eintretenden zurückblieb.

Als Beispiel diene folgende Tabelle:

Tabelle 2.

Hungerversuchsreihe beim schilddrüsenlosen Tier.

Kaninchen Nr. 17, kräftiges mittelgenährtes Tier. Bei Beginn der Versuchsreihe 2800 g Gewicht; letzte Fütterung 21. VI. 1921 mittags.

Datum	Uhr	Gewicht des Tieres g	Ausscheidung CO_2 g	Ausscheidung H_2O g	Gewichtsverlust g	O_2-Aufnahme g	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg g	O_2 pro kg g	g N pro kg in 24 Stunden	Temperatur	Bemerkungen
22. VI.	12h 35′—2h 35′	2801	6,34	5,72	7,09	4,97	0,92	2,26	1,77	—	—	1. Hungertag
23. VI.	11h 29′—1h 29′	2723	4,57	5,57	6,13	4,01	0,83	1,68	1,47	—	—	2. »
24. VI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3. »
25. VI.	1h 31′—3h 31′	2583	3,45	5,68	4,21	4,92	0,51	1,34	1,91	0,211	39,4°	4. »
26. VI.	1h 11′—3h 11′	2567	3,29	7,63	6,24	4.68	0,51	1,27	1,82	0,172	39,5°	5. »
27. VI.	1h 44′—3h 44′	2421	3,05	5,80	4,83	4,02	0,55	1,26	1,44	0,285	39,2°	6. »
28. VI.	1h 30′—3h 30′	2345	2,72	4,65	3,93	3,44	0,57	1,15	1,46	0,597	39,4°	7. »
29. VI.	12h 58′—2h 58′	2291	3,23	6,37	5,69	3,91	0,60	1,40	1,70	0,503	39,2°	8. »
30. VI.	1h 13′—3h 13′	2174	2,88	4,74	4,10	3,52	0,59	1,32	1,62	1,073	39,0°	9. »
1. VII.	12h 53′—2h 53′	2073	3,41	5,40	5,13	3,68	0,67	1,64	1,77	0,896	38,6°	10. »
2. VII.	1h 04′—3h 04′	1936	2,57	6,04	5,91	2,70	0,69	1,32	1,39	0,831	37,2°	11. »

1) Marinesco und Parhou, Compt. rend. de la Soc. Biolog. 1909, t. 67, p. 146.

2) G. Mansfeld, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1912, Bd. 143, S. 157 und 1915, Bd. 161, S. 399 und 502.

Noch am 12. Hungertage war das Tier lebhaft, trotzdem es 865 g, d. h. fast $^1/_3$ des Körpergewichts, abgenommen hatte. Es wurde dann wieder gefüttert und war sofort wieder gänzlich munter. — Die auffallendsten Erscheinungen der Tabelle sind die große O_2-Aufnahme (am 4. und 5. Hungertage fast um die Hälfte mehr als die CO_2-Abgabe), die äußerst geringe N-Ausscheidung sowohl am 4.—6. als auch während der gesamten Hungertage, sowie der niedrige Gasstoffwechsel, der jedoch bei weitem nicht so stark gesunken ist wie die N-Ausscheidung.

Entsprechend der Herabsetzung des Stoffwechsels durch Thyrektomie läßt sich, wie schon lange bekannt, künstlich eine Steigerung der Verbrennungsprozesse im tierischen Organismus durch Einverleibung von Schilddrüsensubstanz hervorrufen. Die Auffassung von der chemischen Natur des wirksamen Hormons hat sich jedoch in letzter Zeit sehr geändert. Während man es früher allgemein für einen Jodeiweißkörper hielt (Oswald[1]) und die Kochersche Schule[2, 3, 4])), neigen wir heute wohl fast ausschließlich der durch die Untersuchungen von Asher[5]), Herzfeld und Klinger[6]), Eiger[7]), Bürgi[8]), Kottmann[9]), Wegelin[10]), Abelin[11]) u. A. begründeten Lehre zu, daß das wirksame Drüsensekret ein tief abgebautes Eiweiß ist von der Art der proteinogenen Amine oder eines Abkömmlings solcher. — Über die Wichtigkeit des Jodgehalts des Extraktes gehen die Ansichten noch auseinander, doch ist man im allgemeinen wohl der Ansicht, daß diesem zweifellos eine gewisse physiologische Bedeutung zugeschrieben werden müsse.

---

1) Oswald, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1916, Bd. 164, S. 506 und Berl. klin. Woch. 1915, Nr. 17, S. 430.

2) H. Courvoisier, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 29, Hft. 2, S. 270.

3) G. Peillon, Ebenda S. 245.

4) W. Lanz, Ebenda S. 285.

5) L. Asher, Dtsch. med. Woch. 1916, Nr. 34, S. 1028; ferner L. Asher und H. B. Richardson, Zeitschr. f. Biol. Bd. 67, S. 257.

6) E. Herzfeld und R. Klinger, Münch. med. Woch. 1918, Nr. 24, S. 647 und Biochem. Zeitschr. Bd. 83, 85, 87.

7) Eiger, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 32, Hft. 2 u. 5 und Zeitschr. f. Biolog. 1917, Bd. 67.

8) Bürgi, Jahreskurse f. ärztl. Fortb., Aug. 1914.

9) Kottmann, Schweizer med. Woch. 1920, Nr. 30.

10) C. Wegelin und J. Abelin, Archiv f. exp. Pathol. und Pharm. 1921, Bd. 89, S. 219.

11) J. Abelin, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80, S. 259 und 1919, Bd. 93, S. 128.

Bei meinen eigenen Versuchen benutzte ich lediglich das eiweiß- und fast jodfreie — nach **Abelins** Analyse sind in 1 ccm des 100%igen Glandols 0,448—0,532 mg N und 0,0013% Jod enthalten — Thyreoglandol der chemischen Werke Grenzach. Die Versuche am hungernden Normaltier hatten selbst bei Anwendung größter Dosen und sogar intravenöser Injektion meist ein fast völlig negatives Ergebnis. Ein Tier zeigte jedoch eine beträchtliche Erhöhung der N-Ausscheidung. Beim schilddrüsenlosen Tier dagegen stiegen die CO_2- und N-Ausscheidung sowie der respiratorische Quotient, jedoch auch nur vorübergehend, für die Dauer von ungefähr 3 Stunden. 3—5 Stunden nach der Injektion zeigte der Stoffwechsel bereits wieder Werte wie vor derselben.

Tabelle 3.

Thyreoglandolversuche am hungernden Normaltier.

Datum	Uhr	Mittl. Tagesgew. d. Tieres g	Ausscheidung CO_2 g	Ausscheidung H_2O g	Gewichtsverlust g	O_2-Aufnahme g	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg g	O_2 pro kg g	g N pro kg in 24 Stunden	Bemerkungen
A. Kaninchen Nr. 2. Kräftiges, gutgenährtes Tier. Letztes Futter am 14. V. 1921.											
19. V.	—	2704	—	—	—	—	—	—	—	0,4595	—
20. V.	$1^h 23'$—$3^h 23'$	2638	3,73	5,55	5,38	3,90	0,69	1,43	1,50	0,5094	$3^h 28'$ und $8^h 02'$ je 5 ccm Thyreoglandol subkutan.
	$5^h 17'$—$7^h 17'$	—	3,68	5,03	4,95	3,76	0,71	1,41	1,44	—	—
	$8^h 24'$—$10^h 24'$	—	3,89	5,22	5,04	4,07	0,69	1,49	1,56	—	—
21. V.	$1^h 41'$—$3^h 41'$	2573	3,82	5,00	5,00	3,82	0,72	1,50	1,50	0,5481	$4^h 07'$ 7 ccm Thyreoglandol subk., $4^h 10'$ 8 ccm intravenös.
	$4^h 40'$—$6^h 40'$	—	3,90	5,55	5,59	3,86	0,73	1,52	1,51	—	—
B. Kaninchen Nr. 5. Kleines, fettes Tier, ♂. Letztes Futter am 20. V. 1921.											
22. V.	—	1529	—	—	—	—	—	—	—	0,3561	—
23. V.	$1^h 45'$—$3^h 45'$	1441	3,02	3,30	3,35	2,97	0,74	2,06	2,02	**0,8277**	$4^h 00'$ 2 ccm Thyreoglandol intravenös, 4 ccm subk.
	$4^h 46'$—$6^h 46'$	—	3,19	2,95	3,12	3,02	0,76	2,15	2,04	—	—
	$9^h 14'$—$11^h 14'$	—	2,88	2,77	2,90	2,75	0,76	1,96	1,87	—	—

Tabelle 4.

Thyreoglandolversuche am hungernden schilddrüsenlosen Tier.

Kaninchen Nr. 6, mittelgroß, mäßig gut genährt; letztes Futter 31. V. 21.

Datum	Uhr	Gewicht des Tieres g	Ausscheidung CO_2 g	Ausscheidung H_2O g	Gewichtsverlust g	O_2-Aufnahme g	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg g	O_2 pro kg g	g N pro kg in 24 Stunden	Zunahme in % CO_2	Zunahme in % O_2	Bemerkungen
1. VI.	—	1893	—	—	—	—	—	—	—	0,3168	—	—	—
2. VI.	1h 20′—3h 20′	1836	3,35	5,02	4,85	3,52	0,69	1,83	1,92	0,5128	—	—	6h 08′ je 4 ccm Thyreoglandol subkutan und intravenös.
	6h 37′—8h 37′	1836	**3,93**	5,08	5,18	**3,83**	**0,74**	2,14	2,09	—	**18**	9	—
	9h 14′—11h 14′	1831	3,34	3,63	3,61	3,36	0,72	1,82	1,83	—	—	—	—

Die Steigerung der O_2-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung entspricht ungefähr der nach Abkühlung des Tieres um etwa 6° eineintretenden Steigerung (s. unten). Es tritt also am hungernden schilddrüsenlosen Kaninchen nach Injektion des eiweiß- und fast jodfreien Thyreoglandols eine Stoffwechselsteigerung ein, während am hungernden Normaltier meist keine Steigerung festzustellen ist; vereinzelt nur eine Erhöhung der N-Ausscheidung. Die Wirkung des Extraktes ist qualitativ fast dieselbe wie diejenige der Drüsentabletten, in der Stärke der Wirkung steht der Extrakt jedoch hinter derjenigen der Tabletten zurück! Wahrscheinlich werden bei der Spaltung der Tabletten im Darm noch eine große Anzahl wirksamer Abbauprodukte frei. Konnte doch Romeis[1]) zeigen, daß der Einfluß der Drüsenextrakte auf Wachstum und Entwicklung junger Temporaria-Quappen ganz verschieden ist, je nachdem man das Eiweiß durch Alkohol und Dialyse oder durch Säure-Hydrolyse abbaut. Im 1. Falle wird das Wachstum, im 2. Falle besonders die Entwicklung beeinflußt. — Da der Extrakt lediglich die Zelle anregt und selbst in großen Dosen nicht toxisch wirkt, kann er unbedenklich intravenös gegeben werden. Selbst 8 ccm intravenös machten keine besondere Reaktion.

Ich möchte annehmen, daß das wirksame innere Sekret der der Schilddrüse ein amidartig abgebauter Eiweißkörper ist, für dessen

1) Romeis, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 6 und Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1918, Bd. 173, S. 422.

Abbau — sowohl innerhalb der Drüse als auch im Darm — und vielleicht auch Angriff am Orte der Wirksamkeit das Jod unbedingt — wenn auch nur in geringsten Spuren — nötig ist.

Der Einfluß der Schilddrüse auf den Wärmehaushalt.

Nachdem bewiesen war, daß der Stoffwechsel des schilddrüsenlosen Tieres sehr stark herabgesetzt ist und daß er durch Schilddrüsenextrakte in deutlich zum Ausdruck kommender Weise beeinflußt werden kann, galt es, die Beteiligung der Schilddrüse bei der auf äußere Reize hin, als Folge der Veränderung der umgebenden Temperatur eintretenden Änderung der Verbrennungsprozesse, bei der chemischen Wärmeregulation zu prüfen.

Seit den Untersuchungen von Liebermeister und Gildemeister, von Röhrig und Zuntz[1]), von Colasanti[2]), Finkler[3]), Pflüger[4]) u. A. wissen wir, daß insbesondere beim nüchternen Tier bei Abkühlung des Körpers neben dem Einsetzen der physikalischen Wärmeregulation auf Grund von der Haut ausgehender zentripetaler Reize sowie der Wirkung des abgekühlten Blutes sofort eine starke Steigerung des Stoffwechsels einsetzt, und daß, sofern die Abkühlung nicht zu stark ist, eine über das Doppelte des Ursprungswertes hinausgehende Steigerung der CO_2-Produktion und O_2-Aufnahme eintreten kann. Zuntz sah diese Regelung der Verbrennungsprozesse für die Folge einer dauernden und in ihrer Intensität ständig wechselnden Innervation der Muskulatur an, und prägte dafür das Wort »chemischer Tonus«. Er wies nach, daß die Durchschneidung der Nerven ein Sinken des Stoffwechsels ruhender Muskel um 50 % mit sich bringt[5]).

Neuere Forscher wie de Boer[6]) und Mansfeld[7]) glauben, im Sympathikus den Vermittler der von dem ja dicht neben seinem Zentrum liegenden Wärmezentrum ausgehenden Impulse sehen zu dürfen.

Diese Ansicht wird durch die Befunde von Ernst[8]) und Graf Schönborn[9]) bestätigt und schien des weiteren durch die Feststellung Krehls[10]),

1) A. Röhrig und N. Zuntz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1871, Bd. 4, S. 57.

2) G. Colansanti, Ebenda 1877, Bd. 14, S. 92.

3) D. Finkler, Ebenda 1877, Bd. 15 S. 603.

4) E. Pflüger, Ebenda 1878, Bd. 18, S. 247.

5) N. Zuntz, Berl. klin. Wochenschr. 1878, S. 141.

6) S. de Boer, Folia Neuro-biologica 1913, Bd. 7, S. 378 u. 837; Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd. 65, S. 238.

7) G. Mansfeld, Pflügers Arch f. d. ges. Phys. 1915, Bd. 161, S. 478.

8) Z. Ernst, Ebenda 1915, Bd 161, S. 483.

9) Graf Schönborn, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 56.

10) L. Krehl, Verhandl. d. 30. D. Kongr. f. i. Med. 1913, S. 26.

daß bei tiefer Außentemperatur auch noch nach Ausschaltung des cerebrospinalen Nervensystems durch Curare eine vermehrte Energieproduktion erfolgt, gestützt. Eine gewisse Verwirrung entstand jedoch, als einerseits von Perroncito[1], Boeke[2], Mosso[3] u. A. festgestellt wurde, daß wir neben der cerebrospinalen, die raschen Kontraktionen bedingende Innervation noch eine zweite, durch marklose Fasern vermittelte, wahrscheinlich sympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur zu beachten haben, welche die Aufrechterhaltung des Muskeltonus zur Aufgabe hat, und andererseits Bethe und Parnas[4] sowie Meyer und Fröhlich[5] zeigten, daß sowohl die dauernde Kontraktion glatter Muskel als auch die statische Ruheverkürzung quergestreifter Fasern ohne jeden meßbaren Stoffverbrauch und ohne Aktionsströme vor sich gehen kann. Verzár[6] wies in exakten Stoffwechselversuchen nach, daß der als »tonisch verkürzt« bezeichnete Zustand der Muskel ohne jeden nachweisbaren O_2-Verbrauch vor sich geht, und erklärte den chemischen Tonus als vorläufig noch für völlig unbewiesen.

Und doch können wir den Ausdruck »chemischer Tonus« ruhig beibehalten als Bezeichnung für die Summe aller im Muskel vor sich gehenden Oxydationsprozesse, deren Energieproduktion auf Grund vorläufig noch offen zu lassender Reize wechselt. Er muß jedoch von dem auf die Oxydationsvorgänge fast gänzlich einflußlosen »mechanischen Tonus« streng getrennt werden. Der Zustand der »inneren Sperrung« (Grützner) des Muskels ist für seinen Stoffwechsel fast bedeutungslos und die Änderung derselben hat nur eine ganz geringe Änderung des Umsatzes zur Folge. Beide Tonusarten werden wahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade vom Sympathikus reguliert[7]. Für die Wärmeregulation steht dies wenigstens heute außer allem Zweifel.

Wir wissen aus den Untersuchungen von Freund und Strasmann[8], daß die gesamte (chemische und physikalische) Wärme-

---

1) Perroncito, Arch. ital de Biol. 1902, Bd. 38, S. 393.

2) J. Boeke, Anat. Anz. 1910, Bd. 35, S. 481, und 1913, Bd. 44, S. 343.

3) A. Mosso, Arch. ital. de Biol. 1904, Bd. 41, S. 183.

4) Bethe und Parnas, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1910, Bd. 134, S. 441; 1911, Bd. 142, S. 291.

5) Hans Horst Meyer und A. Fröhlich, Zentralbl. f. Phys. Bd. 26, S. 269.

6) Verzár, Fr. Ergebnisse d. Phys. 1916, Bd. 15, S. 72.

7) Auf den in neuester Zeit entbrannten Streit über die Regulation des mechanischen Tonus soll hier nicht eingegangen werden. Die Erwägungen E Franks über eine parasympathische Innervation des Tonus (s. Berl. klin. Woch. 1920, Nr. 31, S. 725) sowie diejenige von H. H. Meyer über die Möglichkeit des Bestehens eines eigenen Tonussystems (s. Med. Klinik 1920, Nr. 50, S. 1278) sind noch nicht gefestigt genug.

8) H. Freund und R. Strasmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 12; s. auch H. Freund und E. Grafe, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 135.

regulierung durch Durchschneidung des Rückenmarks oberhalb des 1. Dorsalsegments aufgehoben werden kann, während die Durchschneidung des Marks in Höhe des 2. Dorsalsegments bereits lediglich die physikalische Regulation aufhebt und noch eine Regulationsbreite von 9,3° (statt 25°) übrigläßt. Eine weitere wichtige Tatsache ist die Feststellung Graf Schönborns, daß auch durch Exstirpation der Ganglia stellata die Tiere fast poikilotherm werden.

Auf Grund der gleich mitzuteilenden neueren Untersuchungsbefunde und eigener Beobachtung können wir mit ziemlicher Bestimmtheit sagen, daß in der Hauptsache die Durchtrennung der Reizleitung: Wärmezentrum—Sympathikus—Ganglia stellata—Schilddrüse und das hierdurch bedingte Versiegen der Schilddrüsenhormonbildung an dem Verlust der chemischen Regulation schuld ist. Denn alle Halssympathikusfasern kommen aus den obersten Dorsalwurzeln und gehen durch die Ganglia stellata, und wir wissen aus den Untersuchungen von Wiener[1]) und Cannon[2]), daß diese einen starken trophischen und sekretorischen Einfluß auf die Drüse haben.

Zweifellos spielt auch der N. vagus bei der Wärmeregulation eine Rolle. Freund[3]) konnte zeigen, daß die Durchtrennung des Brustmarks und des N. vagus unterhalb des Zwerchfells einen Halsmarkdurchtrennungstyp schafft, d. h. die Tiere fast poikilotherm macht, und Asher hat nach elektrischer Reizung der Nn. laryngeus sup. und inf. zweifellos eine vermehrte Bildung von Schilddrüsensekret gesehen. Es ist außerdem bekannt, daß auch vom Rekurrens N. vagi und den Nn. pharyngei Fasern zu den Plex. thyreoidei gehen. Doch liegt bei den engen räumlichen Beziehungen zwischen Sympathikus- und Parasympathikuszentrum die Möglichkeit einer bereits zentralen Beimischung sympathischer Fasern zu denen des Vagus sehr nahe. Außerdem ist ein inniger Faseraustausch zwischen Vagus und Ganglion stellatum bekannt.

Daß die vom Wärmezentrum ausgehende Erregung des Sympathikus nicht nur unmittelbar zur Peripherie weitergeleitet wird, sondern u. a. nach der Schilddrüse äußerst wichtige wärmeregulatorische Impulse abgibt, ist wohl als sicher anzunehmen. Schon die lange Wirksamkeit eines zentralen Reizes spricht für eine »Umsetzung« desselben. Gottlieb fand, daß ein einziger Stich ins Wärmezentrum nach vorübergehender Einschränkung der Wärmeabgabe eine tagelange Erhöhung der Wärmebildung hervorruft. Da die physikalische Regulation — wie es auch beim Zuckerstich geschieht — nur 1 bis

1) H. Wiener, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 297.

2) W. B. Cannon und P. E. Smith, Proc. of the soc. f. exp. Biol. a. Med. 1920, Bd. 17, Nr. 5.

3) H. Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 259.

2 Stunden beeinflußt wird, ist es naheliegend anzunehmen, daß in bezug auf die chemische Regulation der Wärmestich nur den Anstoß gibt, daß der durch ihn gesetzte Reiz zur Bildung von Stoffen führt, die dann von sich aus eine Verstärkung der Verbrennungsprozesse im gesamten Organismus hervorrufen.

Die vermehrte Bildung von oxydationssteigernden Hormonen und in der Hauptsache anscheinend von Schilddrüsenhormonen ist es, die durch den Sympathikusreiz angeregt wird. Bleibt dieser Reiz infolge Durchschneidung des Halsmarkes aus, so fehlt jede Möglichkeit der reaktiven und experimentellen Steigerung der Verbrennungsprozesse. Aber auch schon der Ausfall der einen Reizempfangsstation, der Schilddrüse, macht bei vollkommener Entfernung derselben bei manchen Tieren, wie z. B. beim Hunde und bei der Katze, eine sehr schwere Schädigung der Wärmeregulation (Boldyreff[1])).

Mit der Reizung der für die Wärmeregulation verantwortlichen Drüsen, insbesondere der Schilddrüse, ist die Aufgabe der nervösen Leitung anscheinend zunächst beendigt. In diesen Drüsen findet infolge des Reizes eine vermehrte Hormonbildung statt, ja bei chronischem Reiz sogar eine Vermehrung der organischen Drüsensubstanz, wie es nach den Befunden Adlers[2]) der Fall zu sein scheint. (Kältegewöhnte Alpenfrösche hatten relativ große Schilddrüsen mit vielen Follikeln, während die wärmegewöhnten Adriafrösche kleine Drüsen mit wenigen großen Drüsenbläschen zeigten.)

Das Hormon der Drüsen wird dann auf dem Blutwege zu den Stätten des Verbrauchs geschafft. Daher können wir auch trotz Entnervung der Organe, nach Isolierung derselben und sogar nach Ausschaltung des ganzen Sympathikus noch lange Zeit die Wirkung der durch Provokation vermehrt gebildeten Hormone an ihnen sehen.

Cannon[3]) fand nach Massage der Schilddrüse oder Reizung des Halssympathikus beim Austritt aus dem Ganglion stellatum Steigerung der Schlagfolge des entnervten Herzens (blieb nach Thyrektomie aus!); Mansfeld[4]) sah einen um das Zwei- bis Dreieinhalbfache gesteigerten Zuckerverbrauch isolierter Herzen, wenn die Tiere sich vor dem Tode gegen starke Abkühlung zu schützen hatten (blieb nach Thyrektomie aus! Das Herz des abgekühlten thyrektomierten Tieres verbrauchte nicht mehr Zucker als das normale Herz.), und Adler[5]) konnte in seinen Versuchen

---

1) W. N. Boldyreff, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1913, Bd. 154, S. 470.
2) L. Adler, Ebenda 1916, Bd. 164, S. 1.
3) W. B. Cannon und P. E. Smith, a. a. O.
4) G. Mansfeld, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1920, Bd. 184, S. 281.
5) L. Adler, a. a. O.

an winterschlafenden Igeln auch dann noch den Schlaf durch Thyreoglandol unterbrechen, wenn er das Wärmezentrum operativ und den Sympathikus durch Ergotoxin toxisch ausgeschaltet hatte.

Wir sehen also, daß die Bedingungen für die normale sowie für die gesteigerte Wärmebildung in den peripheren Zellen selbst zu suchen sind, welche dafür auf Grund einer vielleicht rein fermentativen Wirkung der infolge eines vom Wärmezentrum kommenden Impulses gebildeten Inkrete sorgen.

Wenn wir das Wärmezentrum durch Herabsetzung der Bluttemperatur in Erregung versetzen, so müßte nach den bisher entwickelten Gedankengängen alsbald eine vermehrte Bildung von Hormonen — insbesondere der Schilddrüse — einsetzen, welche die Verbrennungsprozesse in den peripheren Organen steigern.

Kühlte ich die Tiere nach der oben beschriebenen Methode plötzlich ab, so trat, wie zu erwarten war, während der allmählichen Rückkehr zur Normaltemperatur eine mehrere Stunden anhaltende starke Vermehrung der CO_2-Ausscheidung und O_2-Aufnahme auf.

Tabelle 5.

Abkühlungsversuch.

Kaninchen Nr. 2, mittelgroß, kräftig, letzte Fütterung am 8. V. 1921. 13. V. 1921. 1. Stoffwechselversuch $2^h\ 53'—4^h\ 53'$. Beginn der Abkühlung $5^h\ 59'$: 39,0°. Schluß der Abkühlung $6^h\ 16'$: 35,3°. Tiefste Temperatur $6^h\ 42'$: 32,4°, $7^h\ 23'$: 34,8°.

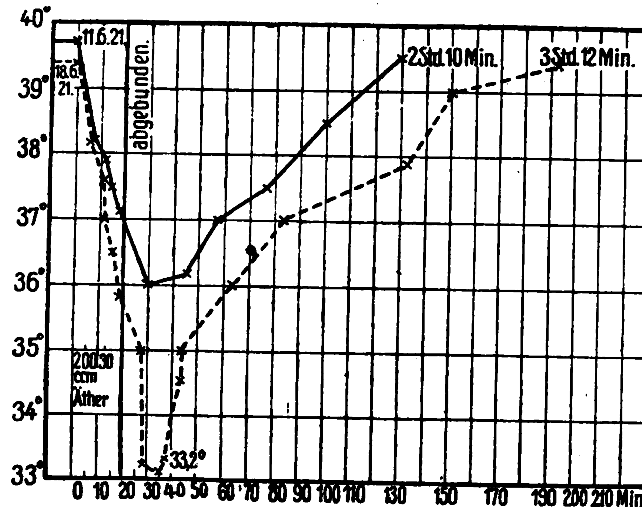
2. Stoffwechselversuch $7^h\ 25'—9^h\ 25'$. $9^h\ 29'$: 38,1°.

Datum	Uhr	Gewicht des Tieres g	Ausscheidung CO_2 g	Ausscheidung H_2O g	Gewichtsverlust g	O_2-Aufnahme g	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg g	O_2 pro kg g	Zunahme in % CO_2	Zunahme in % O_2	Bemerkungen
13. V.	$2^h\ 53'—4^h\ 53'$	1930	4,90	3,63	3,90	4,63	0,76	2,53	2,39	—	—	$7^h\ 23'$: 34,8°
	$7^h\ 25'—9^h\ 25'$	1875	5,73	5,38	6,12	4,99	0,83	3,06	2,66	17	8	$9^h\ 29'$: 38,1°

Der Grad der Steigerung der CO_2- und O_2-Werte ist fast derselbe, als wie wir ihn früher beim nicht abgekühlten schilddrüsenlosen Tier durch Injektion von 8 ccm Thyreoglandol erreichten (vgl. Tabelle 4).

Die während und nach der Ätherabkühlung eintretenden Schwankungen der Körpertemperatur sind zwar, wie oben bemerkt, bei verschiedenen Tieren ganz verschiedene, doch haben sie bei demselben Tier — bei Beobachtung genau derselben Versuchsbedingungen —

fast genau denselben Verlauf. Ganz anders wird dieser jedoch, wenn das Tier zwischen zwei Abkühlungsversuchen thyrektomiert worden ist. Die Temperatur sinkt dann um mehrere Grade tiefer und die Rückkehr zur Norm dauert trotz lebhaften Zitterns ganz beträchtlich — 1—1 1/2 Stunden — länger (vgl. Kurve).



Kaninchen Nr. 12, 2800 g Gewicht. Abkühlungsversuche am 11. und 18. VI. 1921. Jedesmal 230 ccm Äther innerhalb 11 Minuten. Thyrektomie 13. VI. 1921.

Damit wäre eigentlich schon der starke Einfluß der Schilddrüse auf die Wärmeregulation bis zu einem gewissen Grade bewiesen. Es galt jedoch einen noch exakteren, möglichst einwandfreien Beweis für das Vorhandensein und die Wirksamkeit einer vermehrten Schilddrüsenhormonbildung zu finden. Zu diesem Zwecke versuchte ich, das Hormon während seines Transportes durch das Blut zu fassen und durch Übertragung desselben auf ein anderes Tier dessen Stoffwechsel zu steigern.

Die zuerst auftauchende und in Vorversuchen zu klärende Frage war: Wie wirkt Normalserum auf ein Normaltier der gleichen Art? Antwort: Die vorsichtige intravenöse Injektion von 10—13 ccm Serum eines normalen Kaninchens beeinflußt den Stoffwechsel des Empfängerkaninchens sehr wenig. (Es wurden hier wie früher stets Hungerkaninchen als Empfänger benutzt.)

Die Werte blieben, auch wenn mehrere Tage hintereinander gespritzt wurde, unverändert oder stiegen nur vorübergehend um wenige Prozente (z. B. die CO_2-Ausscheidung bis um 10%), so daß der Eindruck entstand, als wenn die Steigerungen mehr Folge der Aufregung des Tieres als des Serums waren.

Es wurden infolgedessen stets ruhige ältere Tiere benutzt und der Stoffwechselversuch erst $1/2$—$3/4$ Stunden p. inj. angesetzt.

Ebenso wie Normalserum war das Serum eines abgekühlten Tieres auf ein hungerndes Normaltier fast ohne jede besondere Wirkung. Die Stoffwechselwerte waren nach der Injektion fast dieselben, wie vor der Injektion.

Dieses Resultat steht im Gegensatz zu den Erfahrungen Montuoris[1]), der nach Transfusion des Blutes eines abgekühlten Hundes Erhöhung der O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe bei normalen Tieren sah. (Eine Kontrolle ist mir leider infolge Unzugänglichkeit des Originalartikels unmöglich.)

Jedoch stimmt unser Ergebnis mit der häufig zu machenden Beobachtung überein, daß das Schilddrüsensekret fast lediglich substitutiv wirkt, d. h. daß seine Wirksamkeit — sowohl die Steigerung der Anspruchsfähigkeit des ganzen autonomen Systems wie die Verstärkung der Oxydationsprozesse — im Gegensatz zu der stets wirkenden Einverleibung des Nebennieren- und Hypophysenhormons in der Hauptsache nur dann zutage tritt, wenn es fehlendes Hormon ersetzt. Dies kam auch bei den oben angeführten Thyreoglandolversuchen zum Ausdruck.

Ganz anders wurde jedoch der Stoffwechsel des hungernden schilddrüsenlosen Tieres durch die Seruminjektion beeinflußt. Normalserum hatte auch hier meist keine besondere Wirkung, wenn auch manchmal der Eindruck entstand, als wenn bei thyrektomierten Tieren leichter Stoffwechselsteigerungen infolge der Injektion auftraten als bei Normaltieren. Bei Übertragung von Serum eines abgekühlten Tieres fand jedoch stets eine 5—6 Stunden anhaltende starke Steigerung der Verbrennungsprozesse statt, die anscheinend besonders stark war, wenn das Serum von einem Tier mit großer Schilddrüse (bei der Blutentnahme aus der Carotis wurde meist auch gleich die Schilddrüse entfernt) stammte, und wenn durch die Abkühlung eine gute Reaktion erzielt worden war (nicht zu starke Abkühlung).

Es wurde hierbei selbstverständlich zur Ermöglichung eines Vergleiches sowohl das Serum des unbeeinflußten Tieres als auch — meist im Zwischenraum von 1—2 Tagen — das des abgekühlten Tieres übertragen. Die Reihenfolge wechselte stets.

Wenn das Serum eines abgekühlten Tieres auf ein anderes normales Tier wirkungslos war, so wirkte es stark stoffwechselsteigernd, wenn der Empfänger inzwischen thyrektomiert worden war! War

1) Montuori, Arch. ital. de Biologie, t. 59, H. 1, zit. nach Mansfeld.

aber der Spender inzwischen auch thyrektomiert worden, so war sein Serum wirkungslos. Serum eines abgekühlten thyrektomierten Tieres wirkt auf ein anderes schilddrüsenloses Tier nicht stoffwechselsteigernd!

Die nachfolgend wiedergegebenen Beispiele aus den Versuchsreihen mögen den Vorgang erläutern.

Tabelle 6.

Am 30. V. 1921: Abkühlung und Blutentnahme von Kaninchen Nr. 7.
» 10. VI. 1921: desgl. von Kaninchen Nr. 11.
Empfänger: Kaninchen Nr. 8, mittelgroßes, gut genährtes Tier. Letztes Futter am 30. V. bzw. 9. VI. 1921 mittags.

Datum	Uhr	Gewicht des Tieres g	Ausscheidung CO_2 g	Ausscheidung H_2O g	Gewichtsverlust g	O_2-Aufnahme g	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg g	O_2 pro kg g	Zunahme in % CO_2	Zunahme in % O_2	Bemerkungen
31. V.	$1^h 45'$—$3^h 45'$	2208	3,30	5,16	5,08	3,38	0,71	1,50	1,53	—	—	$3^h 55'$ intraven. Injektion v. 12 ccm Serum II (abgekühlt) von Tier 7
	$4^h 40'$—$6^h 40'$	2209	3,64	5,58	5,70	3,52	0,74	1,64	1,59	10	4	—
	$7^h 55'$—$9^h 55'$	2198	3,61	6,25	6,34	3,52	0,74	1,64	1,60	9,5	4	—
1. VI.	$1^h 35'$—$3^h 35'$	2151	3,55	5,89	5,96	3,48	0,74	1,65	1,61	—	—	$3^h 45'$ intraven. Injektion v. 12 ccm Serum I (normal) von Tier 7
	$4^h 30'$—$6^h 30'$	2154	3,64	7,01	7,01	3,64	0,73	1,69	1,69	2,6	4,8	—
	$7^h 30'$—$9^h 30'$	2145	3,55	6,39	6,47	3,47	0,74	1,66	1,61	—	—	—
Am 2. VI. 1921 Thyrektomie.												
11. VI.	$2^h 11'$—$4^h 11'$	2324	2,82	3,82	3,90	2,74	0,74	1,22	1,18	—	—	$6^h 10'$ intraven. Injektion v. 13 ccm Serum II (abgekühlt) von Tier 11
	$6^h 45'$—$8^h 45'$	2329	**3,98**	4,85	5,00	**3,83**	0,75	1,71	1,64	**42**	**39**	—
	$9^h 27'$—$11^h 27'$	2323	3,56	4,36	4,64	3,28	**0,79**	1,53	1,41	**27**	**20**	—
12. VI.	$8^h 00'$—$10^h 00'$	2306	2,83	4,10	4,12	2,81	0,73	1,22	1,21	—	—	$10^h 13'$ intraven. Injektion v. 13 ccm Serum I (normal) von Tier 11
	$10^h 48'$—$12^h 48'$	2311	3,21	3,96	4,00	3,17	0,73	1,38	1,36	14	13	—
	$1^h 52'$—$3^h 52'$	2299	2,60	3,94	4,00	2,54	0,74	1,13	1,10	—	—	—

Tabelle 7.

3. VI. 1921. Blutspender: Gutgenährtes, kräftiges Tier Nr. 12.
8^h 00′: Blutentnahme aus Ohrvene, 25 ccm.
4^h 40′: Aufgebunden. 39,8°, sofort Beginn der Ätherabkühlung.
5^h 05′: Abgebunden. 37,0°.
5^h 20′: Starker Schüttelfrost. 35,5°.
6^h 00′: 36,7°. Blutentnahme aus rechter Carotis.
Thyrektomie. Große Drüse.

4. VI. 1921. Tier leidlich wohl. Frißt. Erholt sich in der Folgezeit schnell.

11. VI. 1921. Erneute Abkühlung.
5^h 20′: Aufgebunden. 39,2°. Sofort Beginn der Abkühlung.
5^h 38′: Abgebunden. 36,0°.
5^h 48′: Mäßiger Schüttelfrost. 34,6°.
7^h 10′: 36,6°. Blutentnahme aus linker Carotis.

Empfänger: Kaninchen Nr. 9. Am 23. V. 1921 thyrektomiert. Sehr guter Allgemeinzustand. Letztes Futter am 2. VI. bzw. 10. VI. 1921 mittags.

Datum	Uhr	Gewicht des Tieres g	Ausscheidung CO_2 g	Ausscheidung H_2O g	Gewichtsverlust g	O_2-Aufnahme g	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg g	O_2 pro kg g	Zunahme in % CO_2	Zunahme in % O_2	Bemerkungen
4. VI.	1^h 55′—3^h 55′	3065	3,44	4,75	4,87	3,32	0,75	1,12	1,08	—	—	4^h 10′ intraven. Injektion v. 13 ccm Serum II (abgekühlt)
	4^h 40′—6^h 40′	3072	4,32	4,97	5,32	3,97	**0,79**	1,41	1,29	**26**	**19**	—
	7^h 23′—9^h 23′	3069	**4,96**	4,62	4,69	**4,89**	0,74	1,61	1,59	**45**	**48**	—
5. VI.	1^h 21′—3^h 21′	2933	3,75	5,02	5,09	3,68	0,74	1,28	1,25	—	—	3^h 45′ intraven. Injektion v. 13 ccm Serum I (normal)
	4^h 19′—6^h 19′	2936	3,96	5,96	6,04	3,88	0,74	1,34	1,31	6	5,5	—
	7^h 10′—9^h 10′	2929	3,58	5,05	5,08	3,55	0,73	1,22	1,21	—	—	—
12. VI.	1^h 21′—3^h 21′	3204	4,32	3,00	3,20	4,12	0,76	1,35	1,29	—	—	3^h 50′ intraven. Injektion v. 13 ccm Serum II (abgekühlt)
	4^h 26′—6^h 26′	3208	4,36	5,08	5,30	4,14	0,76	1,35	1,29	—	—	—
	10^h 00′—12^h 00′	3108	3,85	4,80	4,90	3,75	0,74	1,23	1,20	—	—	—

Bemerkenswert ist u. a. auch das Heruntergehen des Gaswechsels nach der Drüsenentfernung.

Wie aus den mitgeteilten Tabellen einwandfrei hervorgeht, ist das bei der Wärmeregulation den Stoffwechsel steigernde Agens in

Tabelle 8.

21. VI. 1921. Blutentnahme vom Kaninchen Nr. 16, großes, kräftiges Tier.

23. VI. 1921. 8h 21′: Aufgebunden. 40,1°. Sofort Beginn der Abkühlung.

8h 40′: Abgebunden, 37,5°.

9h 07′: Kein besonderer Tremor, 35,5°.

9h 30′: 36,5°. Blutentnahme aus rechter Carotis.

Thyrektomie. Sehr große Drüse.

2. VII. 1921. 8h 30′: Aufgebunden, 39,9°. Sofort Beginn der Abkühlung.

8h 45′: Abgebunden, 37,0°.

9h 06′: Kleinschlägiger Tremor, 34,4°.

10h 08′: 36,5°. Blutentnahme aus linker Carotis.

Empfänger: Kaninchen Nr. 14. Am 17. VI. 1921 thyrektomiert. Letztes Futter am 19. VI. früh bzw. 2. VII. 1921.

Datum	Uhr	Gewicht des Tieres	Ausscheidung		Gewichtsverlust	O_2-Aufnahme	Respiratorisch. Quotient	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	Zunahme in %		Bemerkungen
			CO_2	H_2O								
		g	g	g	g	g		g	g	CO_2	O_2	
22. VI.	12h 44′—2h 44′	2299	4,83	7,21	4,93	7,11	0,48	2,10	3,09	—	—	3h 00′ intraven. Injektion v. 12 ccm Serum I (normal)
	3h 32′—5h 32′	2301	4,67	7,91	4,95	7,63	0,44	2,09	3,31	—	7,5	—
24. VI.	7h 41′—9h 41′	2227	3,78	7,31	4,97	6,12	0,45	1,69	2,78	—	—	9h 50′ intraven. Injektion v. 12 ccm Serum II (abgekühlt)
	10h 20′—12h 20′	2108	**5,44**	8,80	7,31	**6,93**	**0,57**	2,57	3,28	**44**	**13**	—
3. VII.	1h 48′—3h 48′	2244	3,18	5,16	4,94	3,40	0,68	1,42	1,51	—	—	4h 12′ intraven. Injektion v. 13 ccm Serum II (abgekühlt)
	4h 44′—6h 44′	2235	3,23	6,23	5,97	3,49	0,67	1,43	1,55	1,5	3	—

der Hauptsache in dem Hormon der Schilddrüse zu sehen und während seines Transportes von der Produktionsstätte zu den Orten des Verbrauchs greifbar. Das Serum abgekühlter Tiere treibt den Stoffwechsel schilddrüsenloser Tiere für die Dauer von 3—5 Stunden bis um 40—45 % in die Höhe!

Die die vermehrte Wärmeproduktion der Zellen verursachende Erregung geht ihnen also nicht auf direktem nervösen Wege vom Wärmezentrum aus zu, sondern indirekt, durch Vermittlung eines Hormons. Es ist damit der Schlüssel gefunden zu der eigenartigen

Erscheinung, daß Durchschneidung beider Nn. vagi am Halse sowie beider Nn. splanchnici und vagi im Bauch die Wirksamkeit des Wärmestichs nicht zu hindern vermögen[1]), während die Zerstörung der obersten nervösen Verhindungen von Gehirn zum Grenzstrang das Tier fast poikilotherm macht.

War durch diese Erscheinung und eine Reihe anderer Beobachtungen bereits das Augenmerk auf die Schilddrüse gelenkt, so ist durch die mitgeteilten Versuche der Hauptanteil des Schilddrüsenhormons an der Wärmeregulation bewiesen. Durch Entfernung der Drüse wird das Serum des gekühlten Tieres wirkungslos!

Zwar erholt sich das thyrektomierte Tier auch wieder von der Abkühlung, wie es ja überhaupt nicht poikilotherm ist, sondern auch nach der Thyrektomie noch eine annähernd normale Temperatur hat, jedoch tritt die Erholung bedeutend langsamer ein als vor der Entfernung der Drüse. Wie ferner Boldyreff[2]) gezeigt hat, werden Hunde und Katzen nach vollkommener Thyrektomie für über einen Monat fast zu kaltblütigen Tieren.

Wahrscheinlich kommen außer der Schilddrüse noch die anderen Drüsen mit innerer Sekretion in Betracht, wenn auch die Wirksamkeit ihres Hormons nicht so klar zum Ausdruck kommt. Es liegen jedoch eine große Anzahl Untersuchungen vor, welche die Beeinflussung des Stoffwechsels durch derartige Inkrete dartun.

Zunächst wäre an die Nebennieren zu denken, und es liegen auch Versuche von Fleischmann[3]) und Gautrelet[4]) vor, welche den großen Einfluß der Nebennieren auf die Wärmeregulation zu beweisen scheinen. Bei der alsbald nach der gleichzeitigen beiderseitigen Exstirpation derselben eintretenden Gefäßparalyse und dem schnellen Hinsiechen der Tiere (längste mitgeteilte Lebensdauer post operationem 14 Stunden[5])! Ähnliche Resultate gaben eigene Versuche) sind die Untersuchungen jedoch meines Erachtens nicht sehr beweisend.

Einwandfreieres Tatsachenmaterial haben wir in bezug auf die Stoffwechselwirkung der Ovarien. Schon Loewy und Richter[6]) sahen bei Hunden nach Kastration eine Verminderung des Stoffwechsels um 10—20 %, und Korentschewsky[7]) stellte in exakten Untersuchungen fest, daß nach Kastration der Eiweißabbau besonders im Hunger beträchtlich fällt.

1) Vgl. L. Krehl, Verhandl. d. 30. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1913, S. 26.
2) W. N. Boldyreff, a. a. O.
3) Fleischmann, Verhandl. d. 30. D. Kongr. f. inn. Med. 1913, S. 112.
4) Gautrelet und Thomas, Compt. rend. soc. biol. Bd. 67, S. 233.
5) Vgl. A. Biedl, Innere Sekretion 1913, 2. A., S. 366.
6) Loewy und Richter, Arch. f. Anatomie u. Phys. 1899, S. 174.
7) W. G. Korentschewsky, a. a. O.

Eckstein und Grafe[1]) fanden ferner bei Ovarienexstirpation nach Thyrektomie den Grundumsatz um weitere 12 % erniedrigt.

Auf die unterstützende Wirkung der Milz auf die Regulation des respiratorischen Stoffwechsels hat Streuli[2]) hingewiesen.

Inwieweit ferner der schilddrüsenlose Organismus etwa durch verstärkten — durch den Hautreiz hervorgerufenen und gleichfalls vegetativ vermittelten — Kältetremor die Wärmeproduktion auf die nötige Höhe zu bringen versucht, läßt sich nicht beurteilen.

Zusammenfassung.

Aus den oben mitgeteilten Untersuchungsbefunden geht in bezug auf den Einfluß des Schilddrüsenhormons auf den Stoffwechsel und auf die Wärmeregulation folgendes hervor:

1. Das Schilddrüsenhormon ist nicht nur für die Höhe des Grundumsatzes und für die sich in der CO_2-Ausscheidung und O_2-Aufnahme äußernde Verbrennungsgröße von wesentlicher Bedeutung, sondern vor allen Dingen auch für die Qualität der Verbrennungsprozesse. Während beim hungernden Normaltier alle Werte allmählich sinken und der respiratorische Quotient zwischen den für vorwiegende Fettverbrennung spezifischen Werten von 0,68—0,75 schwankt, setzen beim hungernden thyrektomierten Tiere bei gleichzeitigem äußerst geringen Eiweißumsatz Oxydationsprozesse ein, die sich in einer überraschend starken Sauerstoffaufnahme äußern und ein ganz außerordentlich tiefes Sinken des respiratorischen Quotienten zur Folge haben. Es kommen Werte von 0,44 und 0,48 vor! Wahrscheinlich entstehen auf Kosten der Fette sehr sauerstoffreiche Körper.

2. Der minimale Eiweißumsatz hat ein beträchtliches Hinausschieben der prämortalen Eiweißzersetzung zur Folge. Die lebensverlängernde Wirkung der Thyrektomie ist beim Kaninchen augenscheinlich.

3. Das die Verbrennungsprozesse regulierende Hormon der Schilddrüse ist eiweiß- und fast jodfrei. Das Jod scheint für den spezifischen Abbau des Drüseneiweißkörpers sowohl in der Drüse selbst als auch im Darm notwendig zu sein. Es lassen sich beim schilddrüsenlosen Tier durch den lediglich tief abgebaute Eiweißkörper und Spuren von Jod enthaltenden Extrakt, Thyreoglandol, Stoffwechselsteigerungen erzielen, die den durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz erzielten Ergebnissen qualitativ gleichartig sind; quantitativ stehen sie hinter diesen zurück.

1) E. Eckstein und E. Grafe, a. a. O.

2) H. Streuli, Biochemische Zeitschr. 1918, Bd. 87, S. 359.

4. Die chemische Wärmeregulation bei Muskelruhe geschieht nicht durch direkten nervösen Reiz vom Wärmezentrum aus, sondern indirekt, durch Vermittlung von Drüsenhormonen. Das Wichtigste ist das Schilddrüsenhormon; bei seinem Fehlen geht die Wiedererwärmung des abgekühlten Tieres bedeutend langsamer vor sich. — Das Hormon ist direkt greifbar und bewirkt bei Übertragung des Serums eines plötzlich stark abgekühlten Tieres auf ein anderes, schilddrüsenloses Tier eine starke Steigerung des Stoffwechsels desselben. Auf ein normales, nicht thyrektomiertes Tier ist es fast unwirksam. Ferner hat das Serum eines abgekühlten schilddrüsenlosen Tieres auf den Stoffwechsel eines anderen schilddrüsenlosen Tieres keinen Einfluß.

Neben der Regelung der chemischen Wärmeregulation kommt auch die Beeinflussung der physikalischen Regulation in Betracht, da das Schilddrüsenhormon die neuroplasmatische Zwischensubstanz für die bereits physiologisch im Körper kreisenden Adrenalinmengen sensibilisiert und dadurch die Wärmeabgabe einschränkt, soweit dies nicht schon auf direktem, nervösen, Wege zu den Gefäßwandungen oder aber mittels einer durch den gleichen Sympathikusreiz hervorgerufenen vermehrten Adrenalinausschüttung geschehen ist.

5. Zweifellos spielen auch die Hormone der anderen Drüsen mit innerer Sekretion bei der Wärmeregulation eine Rolle — in erster Linie wahrscheinlich diejenigen der Nebenniere —, doch kommen sie erst sekundär in Betracht.

II.

Aus dem Pharmakologisch-pharmakognostischen Institut
der deutschen Universität Prag.

Über Melaninsäuren und deren Wirkung im Tierkörper.

Von

O. Adler und W. Wiechowski.

I.

Die schwarzen Pigmente des Tier- und Pflanzenkörpers, einschließlich der in den Kohlen vorkommenden (Melanin, Phlobaphen) lassen sich in zwei Gruppen trennen, in die Alkali löslichen Melaninsäuren (Humussäure, Ulminsäure) und die Alkali unlöslichen Melanine im engeren Sinne (Schmiedeberg). Man beobachtet ihre Entstehung im Reagenzglas namentlich bei der sauren Eiweißhydrolyse. Wie der eine von uns (O. A.), gezeigt hat, gelingt es aber durch Oxydation der aromatischen Eiweißspaltlinge, Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin in viel glatterer Weise und größerer Ausbeute Melaninsäuren zu erhalten.

Bei der Prüfung der physiologischen bzw. pharmakologischen Wirksamkeit dieser oxydativ entstandenen Melaninsäuren, haben wir die Beobachtung gemacht, daß nach der intravenösen Injektion ihrer Alkalilösungen die Gerinnbarkeit des Blutes der Versuchstiere für längere Zeit völlig aufgehoben wird. Die Behinderung der Gerinnung konnte auch im Reagenzglase festgestellt werden[1]). Die in der Folge zur Aufklärung der in Betracht kommenden chemischen und pharmakologischen Beziehungen unternommenen Versuche haben zu dem im Folgenden mitgeteilten Ergebnis geführt.

---

1) Hierüber haben wir kurz in der Sitzung des Vereins deutscher Ärzte in Prag, 20. Februar 1914, Prager med. Wochenschr. 1914, Bd. 39, Nr. 25, berichtet.

Was zunächst die Eigenschaften der hier in Betracht kommenden Substanzen, der Melanin- und Humussäuren, anbelangt, so bedingt eine ihrer Haupteigenschaften, nämlich die, unkrystallisierbar zu sein, eine große Schwierigkeit für die Charakterisierung dieser Stoffe und damit für die Forschung auf diesem Gebiete überhaupt. Die von uns untersuchten Substanzen fassen wir daher nicht als einheitliche Individuen auf. Sie sind möglicherweise untrennbare Gemenge von homologen Säuren. Charakterisiert sind sie durch folgende Eigenschaften:

1. Säurecharakter.

2. Kolloide Natur. Sie dialysieren nicht durch tierische Membranen, wohl aber als Salze durch Kollodium. Ihre gelösten Alkalisalze sind aussalzbar und zeigen im Dialysierschlauch aus tierischer Membran ein sehr starkes Quellungsvermögen.

3. Die freien Säuren sind unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther und anderen flüchtigen Lösungsmitteln. Das ist wichtig mit Rücksicht auf die Möglichkeit, durch Behandeln mit flüchtigen Lösungsmitteln etwa mit anwesende Harzbestandteile abzutrennen. Ihre Alkalisalze sind in Wasser löslich, unlöslich dagegen die Erdalkali- und Schwermetallsalze.

4. Viele, unter anderen die aus Tyrosin oxydativ gewonnenen, Melaninsäuren reduzieren ammoniakalische Silberlösung.

5. Die Farbe im Trockenzustande, sowohl der freien Säuren, als auch der Alkalisalze schwankt zwischen hellgrau-braun bis tiefschwarz. Die Alkalilösung sind alle sehr dunkel, nahezu schwarz.

6. Als wesentliches Charakteristikon dieser Substanzgruppe müssen wir die von uns gefundene Aufhebung der Blutgerinnbarkeit in vitro und vivo betrachten, die innerhalb bestimmter Grenzen ganz unabhängig von anderweitigen Organstörungen herbeigeführt werden kann.

Derartige Melaninsäuren sind namentlich im Pflanzenreiche weit verbreitet. Die als Phlobaphene bezeichneten (wohl oxydativen) Abbauprodukte der Gerbstoffe innerhalb des Pflanzenkörpers gehören zweifellos hieher, wie schon Hoppe-Seiler hervorhebt. Wir fanden, daß die dunklen wasser- und alkoholunlöslichen durch wässerige Alkalien aus den verschiedensten Pflanzen und Pflanzenteilen extrahierbaren, dunklen, unkrystallisierbaren, kolloiden Säuren alle im Prinzipe die Blutgerinnung hemmen, also zweifellos in diese Gruppe gehören. Besonders reichlich sind derartige Melaninsäuren aus Ebenholz und wie bekannt aus Torf und Braunkohle zu gewinnen, denen allen, wie wir feststellen konnten, die gleiche gerinnunghemmende Wirkung zukommt.

Ganz analog verhalten sich die schwarzen Pigmente des Tierreiches. Soweit sie in wässerigen Alkalien löslich sind, hemmen auch sie die Blutgerinnung. So der alkalilösliche Teil des Pigmentes des Tintenbeutels von Octopus und melanotischer menschlicher Tumoren. Auch aus normalem Kaninchenharn läßt sich eine derartige dunkle, unkrystallisierbare Säure isolieren, deren wasserlösliche Alkalisalze die Blutgerinnung hemmen.

Was die bisher künstlich dargestellten Melaninsäuren anbelangt, so konnte auch bei diesen überall das gleiche Verhalten gegenüber der Blutgerinnung zusammen mit den anderen obenerwähnten Eigenschaften festgestellt werden. Die bei der sauren Hydrolyse aus Eiweiß entstehenden Humussäuren sind hierin im Prinzip gleich denen, welche der eine von uns durch Oxydation des Tyrosins und anderer aromatischer Aminosäuren erhalten hat. Die Prüfung verschiedener Ausgangsmaterialien auf Eignung zur oxydativen Melaninsäuredarstellung ergab das interessante Resultat, daß nach dem eingeschlagenen Oxydationsverfahren (Wasserstoffsuperoxyd mit Eisenchlorid als Katalisator) nur aus aromatische Kerne enthaltenden Verbindungen Melaninsäuren erhalten werden, aus alyphatischen Verbindungen dagegen nicht und daß, soweit die Untersuchungen bisher reichen, alle aromatischen Substanzen bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd und Salzsäure, Melaninsäuren liefern, so daß in dieser ungemein leicht im Reagenzglas anstellbaren Reaktion wahrscheinlich ein einfaches Mittel zur Erkennung aromatischer Kerne gegeben ist[1]. In diesem Zusammenhange soll auch erwähnt werden, daß wir Gelegenheit hatten, einen kohligen von der Phthalsäurefabrikation aus Naphthalin herrührenden Rückstand zu untersuchen, welcher zum Teil in Alkali löslich war. Auch diese Lösung erwies sich in vitro und vivo als blutgerinnungshemmend. Bezüglich der bei dieser Oxydation vor sich gehenden, zu Humussäure führenden Veränderungen ist auf die Arbeit von Hugo und Margarete Stolzenberg[2]) hinzuweisen. Auch wir sind der Meinung, daß es sich um Kondensationsprodukte von primär entstandenen Chinonen handelt. Einen Fingerzeig in dieser Beziehung bietet auch die aus dem Kaninchenharn darzustellende Humussäure die jedenfalls beim Eindampfen aus vorhandenem Phenol hervorgeht, so wie die aus Hydrochinon und Pyrolgallol erhältlichen Melaninsäuren.

1) Über diesen Teil unserer Untersuchungen soll an einem anderen Orte ausführlich berichtet werden.

2) Zeitschrift für physiolog. Chemie 1920, Bd. 111, S. 1.

II. Die Hemmung der Blutgerinnbarkeit.

Über die Darstellung der zu den pharmakologischen Versuchen verwendeten Substanzen ist unten S. 29 das Notwendige gesagt. Der Kürze halber haben wir die Substanzen als Tyrosinschwarz-Natrium, Braunkohlen-schwarz-Natrium, Serum-schwarz-Natrium, Ebenholz-schwarz-Natrium usw. bezeichnet.

Hinsichtlich der Fähigkeit die Blutgerinnung in vitro und vivo aufzuheben, bzw. sie zu hemmen, verhalten sie sich nicht gleich. Am stärksten wirksam erwiesen sich das Tyrosin-schwarz-Natrium, das Naphthalin-schwarz-Natrium und ein Braunkohlen-schwarz-Natrium, von denen durchschnittlich 1 mg für 1 ccm Blut zur vollständigen, dauernden Aufhebung der Gerinnung im Reagenzglas ausreichte. Weit schwächer wirkte Serum-schwarz-Natrium, und am schwächsten Ebenholz-schwarz-Natrium.

Das durch den Melaninsäurezusatz ungerinnbar gemachte Blut läßt sich weder durch Calciumsalze noch durch Zusatz von Gewebsextrakt zur Gerinnung bringen. Als solcher wurde ein die Gerinnung überaus stark beschleunigender Auszug aus Schweinelunge benützt, welcher das Ausgangsmaterial für die Herstellung des »Clauden« bildet und Hyrudinblut glatt zur Gerinnung bringt. Ebenso wirkungslos ist auch der Zusatz von Coagulen.

Durch den Zusatz des melaninsauren Natriums wird das Blut zwar dunkel, aber irgendeine Veränderung der roten Blutkörper läßt sich nicht feststellen, insbesondere fehlt jede Hämolyse.

Über das Wesen dieser Blutgerinnungshemmung haben wir bisher keine Klarheit erhalten können. Sie scheint nach dem Mitgeteilten weder mit den Calciumsalzen noch mit der Thrombokinase etwas zu tun zu haben. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die Anschauungen von Herzfeld und Klinger über die Ausflockung des Fibrinogens[1]). Jedenfalls besteht die Möglichkeit, daß die gerinnunghemmende Wirkung in irgendeiner Beziehung zum kolloiden Charakter der Substanzen steht, wie wohl andere kolloide Säuren, welche wir geprüft haben, diese Wirkung nicht auszuüben imstande sind.

Bei der Prüfung der Substanzen im lebenden Organismus ergab sich zunächst, daß ebenso wie im Glase in verschieden starkem Maße eine Aufhebung der Blutgerinnbarkeit nach intravenöser Injektion in vivo zustande kommt. Gewöhnlich wurden 1%ige Lösungen der

1) Biochemische Zeitschrift 1915, Bd. 71, S. 390 und Ebenda 1916, Bd. 75, S. 145.

Substanzen in Wasser oder physiologischer Salzlösung benützt. Die Injektionen sind ohne Einfluß auf Blutdruck, Atmung und Pulszahl, sowohl am Kaninchen, an dem die Versuche zumeist ausgeführt wurden, als auch beim Hunde. Die Aufhebung der Blutgerinnbarkeit dauert mehrere Stunden. Noch nach 12 Stunden ist die Hemmung der Gerinnbarkeit, wenn auch in vermindertem Maße vorhanden. Nach 24 Stunden ist die Gerinnbarkeit wieder normal. Die Dauer der vollständigen Ungerinnbarkeit hängt natürlich von den beigebrachten Mengen ab, entsprechend den Reagenzglaswirksamkeiten der betreffenden Präparate.

Von den oben als best-wirksam bezeichneten Substanzen genügen im allgemeinen 150 mg für ein 2000 g schweres Kaninchen um eine mehrere Stunden währende vollständige Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes herbeizuführen, was ungefähr 1 mg pro 1 ccm zirkulierenden Blutes entsprechen dürfte, also etwa dem gleichen Wert, der in den Reagenzglasversuchen gefunden worden ist. Das zirkulierende melaninsaure Natrium wird auch in das Kammerwasser des Auges ausgeschieden und verhindert die Gerinnung des stets sehr eiweißhaltigen und leicht gerinnbaren sogenannten »zweiten« Kammerwassers, welches sich nach dem Ablassen des Kammerwassers durch Punktion in kurzer Zeit wieder in der Vorderkammer ansammelt, eine Beobachtung, die uns auf Grund einschlägiger Erfahrungen R. H. Kahn mitgeteilt hat.

Zeigen die Substanzen, wie gesagt, während und unmittelbar nach der Injektion solcher Mengen, welche zur Aufhebung der Blutgerinnung ausreichen, wenigstens in den ersten Stunden am Kimographion keine pathologischen Erscheinungen von Seite der Atmung und der Zirkulation, so erwiesen sich die verschiedenen Melaninsäuren doch nicht als völlig harmlos, im Gegenteil, nach größeren Dosen starben die Tiere oft schon innerhalb weniger Stunden. Es zeigte sich, daß im Verhältnis zur Wirkung auf die Blutgerinnbarkeit die einzelnen Substanzen verschieden giftig sind. Durch einige von ihnen konnte erst durch später tödlich wirkende Gaben vollständige Aufhebung der Blutgerinnung herbeigeführt werden, wie z. B. durch einige aus Braunkohle hergestellten Melaninsäuren. Von anderen dagegen, wie von Tyrosinschwarz-Natrium, genügen Dosen zur völligen Aufhebung der Gerinnbarkeit, welche die Tiere ohne Schaden vertragen. Übrigens ist bei nicht allen der im Tierversuch geprüften Substanzen auf die Abwesenheit von ätherlöslichen (harzartigen) Stoffen untersucht worden, so daß möglicherweise ein Teil der beobachteten Toxizitäten auf eine derartige Beimengung bezogen werden

kann. Im allgemeinen ist die verschiedene Toxizität der aus den verschiedenen Ausgangsmaterialien hergestellten Melaninsäuren aber sicher, die hinsichtlich ihrer oben gegebenen chemischen Eigenschaften gar nicht voneinander verschieden waren. Die intravenös injizierten Melaninsäuren werden nur zu einem Teil im Harn, der braune Färbung annimmt, ausgeschieden. Auch in dieser Ausscheidbarkeit sind Unterschiede festgestellt worden, indem nach der Injektion gewisser dieser Substanzen wenigstens eine auffällige Braunfärbung des Harns nicht gesehen wurde. Die stomachale und subkutane Darreichung ist beim Kaninchen und Meerschweinchen ohne Wirkung auf die Blutgerinnung, auch von einer Giftigkeit kann hiebei, beim Kaninchen wenigstens, nicht die Rede sein. Dagegen sind weiße Mäuse und weiße Ratten nach subkutaner Injektion ohne auffällige Erscheinung, allerdings niemals akut, aber im Verlaufe einiger Tage, oder nach einem wochenlangen Siechtum zugrunde gegangen. Nach interperitonealer Injektion von 10 mg gingen weiße Mäuse innerhalb eines Tages zugrunde.

III.

Die Eigenschaft der Melaninsäuren, die Blutgerinnung zu hemmen, regte die Frage nach dem gleichzeitigen Verhalten der morphologischen Blutbestandteile an. Diesbezüglich konnten wir folgendes feststellen:

Nach der Injektion von Braunkohlenschwarz-Natrium beim Kaninchen kam es zu einer starken Abnahme der Thrombocyten[1]). $^1/_4$ Stunde nach der Injektion ergab die Zählung in einem Falle ein Dreißigstel der vorher vorhandenen Thrombocytenzahl. Die Zahl stieg allmählich wieder an und betrug eine Stunde nach der Injektion ein Zwanzigstel des Wertes vor dem Versuche. Auf eine zweite Injektion hin sank die Thrombocytenzahl wieder kritisch ab und es waren unmittelbar nach der zweiten Injektion im Nativpräparate überhaupt keine Blutplättchen auffindbar. $^1/_4$ Stunde nach der zweiten Injektion war bloß ein Fünfzigstel des normalen Thrombocytenwertes zu konstatieren. Die Schwankungen der Leukocyten während der Versuchsdauer waren nicht so sinnfällig und eindeutig als daß bestimmte Schlüsse gezogen werden könnten. Dasselbe gilt von den Erythrocyten, die einen mäßigen Abfall aufwiesen. Das viel weniger giftige Tyrosinschwarz-Natrium ergab im wesentlichen das gleiche Resultat.

---

1) Für die Zählung der Thrombocyten sind wir Herrn Dr. Katznelson von der hiesigen innern Klinik Prof. Schmidt zu Dank verpflichtet.

Mit den Veränderungen des Blutes in einem gewissen Zusammenhang stehen auch die Befunde, die wir bei der Obduktion vom Kaninchen erhoben haben, welche nach intravenöser Injektion von Braunkohlen-schwarz-Natrium zugrunde gegangen waren. Wir fanden hiebei zahlreiche, mitunter massenhafte Blutungen unter der Haut und an verschiedenen Stellen innerer Organe, so am Darm und zwar besonders am Duodenum, ferner epikardiale Blutungen am Herzen, Blutungen an den großen Gefäßen, subkapsuläre Blutungen an den Nieren, subperiostale Blutungen an den Rippen und sonst noch Blutungen an verschiedenen anderen Stellen. Das Bild erweckte mitunter den Eindruck einer hämorrhagischen Diathese. Jedenfalls sind die Blutungen ein Ausdruck schwerer Schädigung der Gefäße. Dies geht auch daraus hervor, daß bei Tieren in diesem Stadium Umschnüren einer Extremität oder stärkeres Quetschen ganz besonders tiefgreifende Blutungen zur Folge hat, wie sie sonst bei solchen Eingriffen nicht eintreten würden. Nach Tyrosinschwarz-Natrium wurden die Blutungen nicht beobachtet und es fand sich überhaupt kein charakteristischer Obduktionsbefund bei den verendeten Tieren. Auch ein Braunkohlen-schwarz-Natrium, welches aus dem sogenannten »Kapuziner«, der Deckschichte der Braunkohlenflötze, dargestellt war (siehe weiter unten) verhielt sich so.

Den Melaninsäuren kommen daher zwei auseinander zu haltende physiologische Eigenschaften zu, einmal die Blutgerinnung in vivo und vitro zu hemmen und zweitens die Zahl der Blutplättchen im strömenden Blut hochgradig zu vermindern. Nach den geltenden Anschauungen, welche in R. Schmidts Arbeiten, namentlich in denen seines Schülers Katznelson niedergelegt und begründet sind, müssen beiderlei Wirkungen als ursächlich nicht miteinander verbunden, betrachtet werden. Zu diesen Wirkungen kommt noch, wenigstens bei einigen der hier behandelten Substanzen eine Schädigung der Gefäßwand, zumindestens im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit.

Von diesen drei Wirkungen ist die gerinnungshemmende allgemein feststellbar. Ob die Thrombopenie-erzeugende allen diesen Substanzen zukommt, haben wir nicht untersucht und können es daher nur von dem angegebenen Braunkohlen-schwarz-Natrium und Tyrosinschwarz-Natrium behaupten. Die gefäßschädigende Wirkung gehört, da sie bei dem Tyrosinschwarz-Natrium nicht beobachtet wurde, jedenfalls nicht zu den charakteristischen Eigenschaften der Melaninsäuren.

Abgesehen von der weiteren Analyse der hier vorliegenden, scheinbar besonderen, noch nicht beobachteten Art der Gerinnungs-

hemmung und der Analyse der Thrombopenie, wird das weitere Studium dieser Substanzen auch auf die Gewinnung besonders atoxischer gerinnungshemmender Melaninsäuren gerichtet sein, da bei weiterem Suchen und Analysieren die schon jetzt für physiologische Versuchszwecke vollkommen geeigneten Melaninsäuren (Tyrosin- und gewisse Sorten von Braunkohlen-schwarz) wohl noch einer Verbesserung im Sinne herabgesetzter Toxizität bei erhaltener bzw. gesteigerter Wirkung auf die Blutgerinnung fähig sind[1]).

Auszug aus den Versuchsprotokollen.

1. Oxydative Darstellung von Tyrosinschwarz-Natrium nach O. Adler.

10 g Tyrosin wurden in 100 ccm Wasser aufgeschwemmt und mit 20 ccm n-$FeCl_3$ und 50 ccm 3%igem Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Das Gemisch wurde unter Umrühren langsam erwärmt bis sich der eingetretene dunkle Farbton nicht mehr vertiefte. Sodann wurde mit Natronlauge neutralisiert. Nach 12stündigem Stehen wurde vom Niederschlag, der fast ausschließlich aus Tyrosin bestand, abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Salzsäure solange angesäuert, als noch ein schwarzer, flockiger Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, mit Wasser und schließlich stark verdünntem Alkohol chlorfrei gewaschen, hierauf wurde er am Filter mit 4n sodafreier Natronlauge gelöst und das Tyrosin-schwarz mit Alkohol ausgefällt, die Fällung filtriert mit Alkohol alkalifrei gewaschen und im Exikator getrocknet. Ausbeute 0,75 g. Das bei der Reaktion nicht verbrauchte Tyrosin wurde in der gleichen Weise verarbeitet: in 100 ccm Wasser aufgeschwemmt, mit 50 ccm 3% H_2O_2 und 20 ccm n-$FeCl_3$ versetzt, erwärmt, und wie das erstemal verarbeitet. Ausbeute an Tyrosinschwarz-Natrium 0,9 g. Gesamtausbeute: 1,65 g = 16,5%. Fast schwarzes, amorphes Pulver, leicht löslich in Wasser und physiologischer Salzlösung, unlöslich in Alkohol und Äther.

In einem anderen Falle wurde mit einer größeren Eisenchloridmenge gearbeitet und zwar war das Mengenverhältnis folgendes: 10 g Tyrosin, 500 ccm Wasser, 130 Wasserstoffsuperoxyd und 120 Eisenchlorid, die weitere Verarbeitung wie oben, Ausbeute 36,8%.

1) Mit Rücksicht auf die mehrfach an uns gerichtete Anfrage und die methodische Brauchbarkeit einiger der hier behandelten Melaninsäuren haben wir die Firma Chemische Fabrik Norgine Dr. Victor Stein, Außig-Prag, veranlaßt, ein Präparat für physiologische Zwecke herzustellen, dessen Wirksamkeit und Toxizität von uns kontrolliert ist.

In einem weiteren Falle wurden größere Mengen Wasserstoffsuperoxyd verwendet und sehr wenig Eisenchlorid. Zugleich wurde die Änderung getroffen, daß die beim Erhitzen des Reaktionsgemisches auftretende sauere Reaktion jeweils durch allmähliches Zufließenlassen von Natronlauge abgestumpft wurde. Gegen Ende der Reaktion, nachdem der auftretende dunkle Farbton sich nicht mehr vertiefte, wurde neutralisiert. Die weitere Verarbeitung wie oben. Die Mengenverhältnisse der reagierenden Stoffe waren: 10 Tyrosin, 100 Wasser, 100 3% Wasserstoffsuperoxyd und 5 Eisenchlorid, Erwärmungsdauer 20 Minuten. Das bei der Reaktion unverbrauchte Tyrosin wurde wieder gewonnen und in der gleichen Weise mit 100 Wasser, 100 Wasserstoffsuperoxyd und 5 Eisenchlorid zur Reaktion gebracht. Während des Kochens wurden noch 110 ccm Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt. Gesamtausbeute 3,15 g = 31%. Das Abstumpfen der während des Kochens auftretenden saueren Reaktion scheint für die Höhe der Ausbeute von Bedeutung zu sein.

2. Darstellung von Braunkohlen-schwarz-Natrium.

25 g pulverisierte, fein gesiebte Braunkohle wurde mit 250 ccm 2 n-Natronlauge durch eine Stunde im Sieden erhalten, nach dem Abkühlen filtriert und das Filtrat mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Der Niederschlag auf der Zentrifuge chlorfrei gewaschen. Hiebei geht ein erheblicher Teil in kolloide Lösung über. Der Niederschlag nach dem Trocknen auf dem Wasserbade wird mit Äther extrahiert, sodann in sodafreier Natronlauge gelöst, mit Alkohol gefällt. Das Filtrat des erhaltenen Niederschlages lief stark dunkel gefärbt ab, er wurde am Filter mit Alkohol alkalifrei gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,5 g = 2%.

3. Darstellung von Kapuzinerschwarz-Natrium.

25 g gepulverten »Kapuziner«, — es ist dies die ober der Braunkohle liegende Schicht, die zur Herstellung des »Kasseler Braun« verwendet wird, eines Farbstoffes, der im wesentlich nichts anderes als das Natriumsalz, der im Kapuziner vorliegenden Melaninsäuren darstellt, — wurden mit 250 ccm 2 n-Kalilauge 2 Stunden gekocht. Das Filtrat durch allmählichen Salzsäurezusatz vollständig ausgeflockt. Der erhaltene Niederschlag auf dem Filter chlorfrei gewaschen, auf dem Wasserbade getrocknet und noch feucht mit Äther extrahiert. In den Äther gingen 0,38 g einer rotbraunen sodalöslichen Substanz über. Die von ätherlöslichen Stoffen befreiten Melaninsäuren wurden in sodafreier Natronlauge gelöst, filtriert und

mit Alkohol gefällt, am Filter mit Alkohol alkalifrei gewaschen, der Niederschlag bei geringer Wärme getrocknet. Ausbeute 3,3 g = 13,3 %, schwarzes Pulver, leicht löslich in Wasser, physiologischer Salzlösung, unlöslich in Alkohol und Äther.

In gleicher Weise wurde verarbeitet: Ebenholz, der bei saurer Eiweißhydrolyse auftretende abfiltrierte und säurefrei gewaschene braune Niederschlag, eine Probe kohligen Rückstandes von der Phthalsäuredarstellung aus Naphthalin und der bei saurer Reaktion durch Ammonsulfat aussalzbare Anteil von Kaninchenharn. In allen Fällen wurden Produkte von analogen Eigenschaften erhalten, deren Farbe von hell-grau-braun bis tiefschwarz variierte.

5. Verhalten von Braunkohlen-schwarz-Natrium gegen Neutralsalze.

1 %ige wässerige Lösung mit steigenden Mengen konzentrierter Ammonsulfatlösung versetzt. Bei $^1/_4$ keine Flockung, Beginn der Flockung bei $^2/_5$ Sättigung, bei $^3/_4$ Sättigung vollständig.

Konzentrierte Kochsalzlösung zu einer 1 %igen wässerigen Lösung von Braunkohlen-schwarz-Natrium zugesetzt. Die Flockung beginnt bei Halbsättigung, ist aber selbst bei ganzer Sättigung noch nicht vollständig.

6. Quellvermögen des Braunkohlen-schwarz-Natrium.

2 ccm einer 1 %igen wässerigen Lösung von Braunkohlen-schwarz-Natrium, welches vorher durch Radikaldialyse gereinigt und durch Abdampfen wieder gewonnen war, wurden in einem Dialysierschlauch aus Goldschlägerhaut gegen destilliertes Wasser dialysiert. Dauer der Dialyse 266 Stunden, solange als noch eine Volumzunahme bemerkbar war. Volumen am Schluß des Versuches 8,3 ccm. Die Volumvermehrung betrug 6,3, das Volumen stieg auf mehr als das 4fache.

7. Tierversuche.

a) Kaninchen, 1180 g Gewicht, erhält 6,4 ccm 1 %ige wässerige Lösung von Tyrosin-schwarz-Natrium in eine Ohrvene. Tier bleibt am Leben ohne pathologische Erscheinungen zu zeigen.

Kaninchen, 1920 g Gewicht, erhält 15 ccm der gleichen Lösung in die Ohrvene. Keine pathologischen Erscheinungen, $6^1/_2$ Stunden nach der Injektion wurde 1,5 ccm Blut aus der anderen Ohrvene entnommen, die Blutprobe blieb 2 Stunden ungeronnen, am nächsten Morgen war sie geronnen, Tier dauernd normal.

Kaninchen, 2200 g Gewicht, erhält 15 ccm der gleichen Lösung in eine Ohrvene, 15 Minuten später Blutentnahme aus der Vena jugularis. Blut noch am nächsten Tage ungeronnen, keine pathologischen Erscheinungen, Tier bleibt am Leben.

Kaninchen, 2040 g Gewicht, Gerinnungszeit des Blutes vor dem Versuche 13 Minuten. 16 ccm 1%ige wässerige Lösung von Tyrosinschwarz-Natrium in eine Ohrvene, 11 Minuten später Blutentnahme aus der Carotis, 3 Minuten später 7 ccm $^1/_5$ n-Chlorcalciumlösung in eine Ohrvene, 13 Minuten später zweite Blutentnahme, beide Blutproben, die vor und nach der Calciuminjektion gewonnene, noch am nächsten Tage ungeronnen.

Kaninchen, 1850 g Gewicht, mit 15 ccm Urethan subkutan narkotisiert, 10 ccm 1%ige wässerige Lösung von dialysiertem Braunkohlenschwarz-Natrium intravenös, während der Injektion keine Wirkung auf Blutdruck, Pulszahl und Atmung, 1 Stunde nach der Injektion Blutentnahme, Blut ungerinnbar, $3^1/_2$ Stunden nach der Injektion starb das Tier.

Hund, 4820 g Gewicht, narkotisiert durch 1,3 g Chloreton per os. Intravenöse Injektion von 25 ccm 1%ige wässeriger Lösung von Tyrosinschwarz-Natrium, keine Wirkung auf Blutdruck, Pulszahl und Atmung, das nach $4^1/_2$ Stunden entnommene Blut ungerinnbar.

Kaninchen, 2540 g Gewicht, Gerinnungszeit des Blutes vor dem Versuche 8 Minuten. 20 ccm 1%ige wässerige Lösung von Tyrosinschwarz-Natrium intravenös, Blutentnahme 10 und 20 Minuten nach der Injektion, Blut bleibt dauernd ungeronnen. 1 Stunde nach der Injektion unter großer Unruhe und Jaktationen Tod, Sektion ohne Befund.

Kaninchen, 2240 g Gewicht, Gerinnungszeit vor dem Versuche 7 Minuten, 9,5 ccm 1%ige Lösung von Kapuzinerschwarz-Natrium in 1%iger Kochsalzlösung intravenös. 15 und 30 Minuten nach der Injektion Blutentnahme, Blut dauernd ungeronnen. Tier bleibt am Leben. Nach 4 Tagen Gerinnungszeit des Blutes 12 Minuten.

Kaninchen, 2260 g Gewicht, Gerinnungszeit vor Beginn des Versuches 15 Minuten, 9,5 ccm 1%ige Lösung von Kapuzinerschwarz-Natrium in Kochsalzlösung intravenös. 20 Minuten nach der Injektion Blutentnahme, Blut dauernd ungeronnen. Tier normal, bleibt am Leben.

In einem analogen Versuche wurde nach der Injektion die Gerinnbarkeit des Blutes von 30 zu 30 Minuten kontrolliert und gleichzeitig der Blutdruck registriert. Bei allmählich sinkendem Blutdruck (Aderlässe) starb das Tier nach 2 Stunden plötzlich, Blut um diese Zeit noch vollständig ungerinnbar.

b) Kaninchen, 1100 g Gewicht, vor dem Versuche 15800 weiße, 6890000 rote und 922000 Plättchen, intravenöse Injektion von 5,5 ccm 1%iger wässeriger Lösung von Braunkohlenschwarz-Natrium. Nach 12 Minuten 9900 weiße, 6,8 Millionen rote und 27000 Plättchen. 45 Minuten nach der Injektion 16800 weiße, 5,4 Millionen rote, 46000 Plättchen, 1 Stunde nach der ersten Injektion 5,5 ccm der gleichen Lösung intravenös, nach 10 Minuten überhaupt keine Plättchen auffindbar, nach 15 Minuten 17300 weiße, 5,4 Millionen rote, 16000 Plättchen, 20 Minuten nach der zweiten Injektion linkes Hinterbein durch 10 Minuten abgeschnürt. Am nächsten Tage wurde das Tier tot aufgefunden. Sektion: Zahlreiche Blutextravasate unter der Haut an und peripher der Abschnürungsstelle in der Haut und der Muskulatur, einzelne Blutungen subperiostal an den Rippen, zahlreiche Blutungen in der Wand des Duodenum im Netz und Peritoneum. Subkapsuläre Blutungen der linken Niere, epikardiale Blutungen, Blut bei der Sektion ungeronnen.

Kaninchen, 2200 g Gewicht. Vor dem Versuche 10050 weiße, 5,28 Millionen rote und 871000 Plättchen. Rechtes Hinterbein vor der Injektion durch 10 Minuten abgeschnürt, 20 Minuten später 11 ccm 1%ige wässerige Lösung von Braunkohlen-schwarz-Natrium intravenös, 15 Minuten später 11200 weiße, 4992000 rote, 66000 Plättchen, 30 Minuten nach der Injektion linkes Hinterbein durch 10 Minuten abgeschnürt und 40 Minuten nach der Injektion linkes Vorderbein durch 10 Minuten abgeschnürt. 1 Stunde nach der Injektion 16200 weiße, 5,4 Millionen rote, 23200 Plättchen. 15 Minuten später 16,5 ccm derselben Lösung intravenös, 30 Minuten nach der zweiten Injektion 15180 weiße, 4184000 rote, 90000 Plättchen. $1^3/_4$ Stunden nach der zweiten Injektion 22700 Plättchen, Tier sterbend, Tod unter klonischen Krämpfen. Sektion: Am rechten Vorderbein vereinzelte Blutungen, an der übrigen gestauten Haut keine Blutungen, an der vor der Injektion gestauten rechten hinteren Extremität an der Umschnürungsstelle eine Hämorrhagie, an der Haut, den Zehen dieser Extremitäten Blutungen, an der nach der Injektion gestauten hinteren Extremität zahlreiche Hautblutungen an der Umschnürungsstelle bis tief in den Muskel reichende Hämorrhagien. Eine Blutung an der Arteria pulmonalis nahe dem Herzen, Blutungen im Mediastinalgewebe, zahlreiche subperiostale Blutungen an den Rippen, Blutungen unter dem Peritoneum der abdominalen Fläche der rechten Zwerchfellseite. Subkapsuläre Blutungen an der rechten Niere. Das Blut des Tieres ungeronnen.

III.

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.

(Direktor: Prof. Dr. Eduard Müller.)

Über die Wirkungsweise des β-Imidazolyläthylamins (Histamin).

2. Mitteilung.

Von

Priv.-Doz. Dr. Paul Schenk.

In meiner 1. Mitteilung[1]) habe ich gezeigt, daß Histamin bei subkutaner Injektion beim Menschen zwar ein ziemlich ausgesprochenes parasympathisches Symptomenbild macht — insbesondere Bronchialkrampf, Brechneigung, Miosis, stärkste Gefäßdilatation —, daß dieses jedoch bei dem Fehlen äußerst wichtiger parasympathischer Reizerscheinungen wie z. B. Speichelfluß und Schweißausbruch sowie vor allem wegen seiner leichten Beeinflußbarkeit durch Adrenalin aller Wahrscheinlichkeit nach als die Folge einer experimentell erzeugten Sympathikushypotonie anzusehen ist. Wir konnten die Symptome sowohl durch Adrenalin als auch durch das gleichfalls sympathikomimetische p-Oxyphenyläthylamin zum größten Teil unterdrücken während Atropin darauf ohne Einfluß war, und schlossen daraus, daß Histamin nicht den Parasympathikus reize, sondern vermutlich den Sympathikus bzw. die myoneurale Junktion desselben lähme. Leider konnte die Beweiskette nicht völlig geschlossen werden, weil es weder beim Menschen noch beim Tiere gelang (hier selbst durch prämortale Dosen nicht), die durch Adrenalininjektion erzeugte Hyperglykämie durch Histamin zu unterdrücken.

Da die Möglichkeit bestand, daß die nach Histamininjektion eintretende plötzliche starke Erhöhung des intracerebralen Drucks

---

1) P. Schenk, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1921, Bd. 89, S. 332.

den Zuckerstoffwechsel nach Art der bei Apoplexie, Commotio cerebri usw. auftretenden transitorischen Glykosurie beeinflussen könnte, haben wir die Versuche an der isolierten Leber fortgesetzt. Ferner haben wir noch eine große Reihe anderer Untersuchungen vorgenommen, um die Wirkungsweise des Histamins aufzuklären und insbesondere seinen Angriffspunkt festzustellen.

I. Der Einfluß des Histamins auf die Zuckermobilisierung der überlebenden Leber.

Durch die Untersuchungen von Iwanoff[1]), Pollak[2]), Masing[3]), Bang[4]), Pechstein[5]), Dresel[6]), Freund[7]) u. A. wissen wir, daß das Adrenalin vom Blute aus direkt auf die Zuckerproduktion der Leberzelle erregend wirkt, und daß daher sowohl am splanchnicotomierten Tier, wie auch bei der künstlichen Durchströmung der isolierten Leber als auch an der in Ringerlösung überlebenden Froschleber die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins deutlich zutage tritt.

Zunächst wurden daher — zum Teil mit Unterstützung von Herrn Prof. E. Frey — Versuche an der künstlich durchströmten Kaninchenleber angestellt.

Methodik: Das Tier wurde aus der linken Carotis mittelst Kanüle entblutet. Gleichzeitig strömte durch die rechte Vena jugularis mit 0,1% Sacch. uveae versetzter Warmblüter-Ringer von 39—40° solange, bis das ausfließende Carotisblut hell wurde und die Erstickungskrämpfe vorüber waren. Jetzt wurden zwei weitere Kanülen in die Vena portae und V. cava sup. (oberhalb des Zwerchfells) eingebunden, V. cava inf. und Art. hepatica abgebunden und der Bauch mit einigen Nähten zugenäht. Das ausgeflossene Carotisblut wurde mit Glaskugeln defibriniert, im großen Zylinder tüchtig geschüttelt, durch Glaswolle filtriert, mit dem ebenso vorbehandelten Blut eines zweiten aus der Carotis entbluteten Tieres und etwa 100 ccm Ringer gemischt, und in den Durchströmungsapparat getan. Durchströmung von der V. portae aus. Höhendifferenz zwischen Blutspiegel und

---

1) Iwanoff, Zentralbl. f. Phys. 1905, Bd. 19.

2) L. Pollak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909, Bd. 61, S. 149 und 157.

3) J. Bang, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 49, S. 41 und 81.

4) E. Masing, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69, S. 431.

5) Pechstein, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1913, Bd. 12.

6) K. Dresel und A. Peiper, Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1914, Bd. 16, S. 327.

7) H. Freund, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1914, Bd. 76, S. 311.

Ausfluß 20—25 cm. Einige Zeit nach Beginn der Durchströmung (meist nach 15—25 Minuten) wurde Adrenalin oder Histamin[1]) zur Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt. Vom ausfließenden Blut wurde von Zeit zu Zeit (meist alle 5—10 Minuten) eine kleine Probe entnommen und ihr Zuckergehalt später nach der Mikromethode von Bang[2]) unter Benutzung einer sauren Jodatlösung bestimmt.

Bei diesen Versuchen konnten wir zunächst die von Kraus[3]), Masing, Dresel u. A. gefundene Tatsache bestätigen, daß bei der Durchströmung die Leber spontan Zucker an die Durchströmungsflüssigkeit abgibt, daß aber ein Adrenalinzusatz vorübergehend sehr verstärkend auf die Zuckerabgabe der durchströmten Leber wirkt. Auf diese glykogenmobilisierende Wirkung des Adrenalins — sei es durch Beeinflussung der nervösen Endapparate oder der Leberzellen selbst — war nun Histamin völlig wirkungslos. Die Steigerung des Zuckergehalts der austretenden Durchströmungsflüssigkeit durch Adrenalin wurde durch vorherigen Histaminzusatz nicht unterdrückt, sondern — wenn überhaupt ein Einfluß festzustellen war — vielleicht sogar durch ihn noch etwas verstärkt.

Versuch 2.

14. VI. 1921. Kaninchen Nr. 8, 2640 g Gewicht. Zuckergehalt der Ringerlösung 0,096 %. Beginn der Durchströmung 8^h 14'.

	Zuckergehalt der durchgeströmten Flüssigkeit in %
8^h 26'	0,293
8^h 32'	0,312
8^h 46'	0,346
8^h 58'	0,324
9^h 08'	0,321
9^h 21'	0,314
9^h 38'	0,301

84 Minuten nach Beginn der Durchströmung wurde der Versuch abgebrochen, nachdem innerhalb 32 Minuten die stärkste Zuckerausscheidung erreicht worden war. Der Zuckergehalt der austretenden Durchströmungsflüssigkeit sank in der Folgezeit etwas.

1) Wir benutzten stets das Histamin der chemischen Werke Grenzach.
2) J. Bang, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 87, S. 253 und 1918, Bd. 92, S. 344.
3) Kraus, Pflügers Arch. 1902, Bd. 90, S. 630.

Versuch 3.

22. VI. 1921. Kaninchen Nr. 12, 3208 g Gewicht. Zuckergehalt der Ringerlösung 0,094 %. Beginn der Durchströmung 8^h 05′.

	Zuckergehalt der durchgeströmten Flüssigkeit in %
8^h 15′	0,192
8^h 20′	0,214
8^h 24′	0,246
8^h 30′	0,265
8^h 30′	Zusatz von 15 mg Histamin
8^h 35′	0,243
8^h 42′	0,326
8^h 43′	Zusatz von 1,2 mg Adrenalin
8^h 55′	0,394
9^h 05′	0,512
9^h 15′	0,581
9^h 25′	0,668
9^h 38′	0,491
9^h 45′	0,453
9^h 58′	0,394
10^h 12′	0,326

127 Minuten nach Beginn der Durchströmung Versuch abgebrochen.

Der Versuch veranschaulicht, wie zu einer Zeit, zu der für gewöhnlich keine bedeutende Steigerung der Glykogenmobilisation mehr stattfindet, auf Zusatz von 1,2 mg Adrenalin trotz vorheriger Beimischung von 15 mg Histamin eine sehr beträchtliche Vermehrung des Zuckergehalts der Durchströmungsflüssigkeit — die ihren Höhepunkt 40 Minuten nach Zusatz erreicht — einsetzt. Histaminzusatz allein hatte hier eine leichte, unwesentlich erscheinende Steigerung der Zuckerbildung zur Folge. Wir würden diese unerwähnt lassen, wenn sie nicht ziemlich konstant aufgetreten wäre und sich nicht auch bei den Versuchen an der überlebenden Froschleber (siehe unten) und nicht selten sogar auch beim lebenden Kaninchen gleichfalls gezeigt hätte.

Wie Fröhlich und Pollak[1]) kurz mitteilen, haben sie bei der Durchströmung der Froschleber auch keinen hemmenden Einfluß des Histamins auf die glykogenmobilisierende Potenz des Adrenalins feststellen können.

---

1) A. Fröhlich und L. Pollak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1914, Bd. 77, S. 266.

Unsere nächsten Untersuchungen galten der Einwirkung des Histamins auf die überlebende Froschleber sowie dem Einfluß desselben auf die durch Adrenalinzusatz hervorgerufene vermehrte Zuckerbildung der Leber.

Wie wir wissen, wandert das im Herbst in der Leber aufgestapelte Glykogen zum größten Teil im Frühjahr in die Fortpflanzungsorgane der Frösche und wir finden infolge dieses gesteigerten Glykogenabbaus nicht selten in den Frühjahrsmonaten in der Leber von Rana fusca und esculenta präformierten Zucker (1—6 ‰).

Nach Bangs[1]) wichtigen Untersuchungen bilden die in Ringerlösung von 18° C längere Zeit überlebenden Froschlebern darin auch ohne Anwesenheit von Blut bzw. Blutdiastase Zucker. Und zwar stimmen die leicht voneinander zu trennenden und ungefähr gleich großen 3 oder 4 Leberlappen in bezug auf ihren Zuckergehalt und ihr Zuckerbildungsvermögen gut überein. Bang fand nun weiter, daß Zusatz von Adrenalin 1 : 100 000 zur bluthaltigen wie zur blutfreien Leber eine sehr starke Erhöhung der Zuckerproduktion derselben hervorruft. Diese übertrifft die Zuckerbildung des Leberbreis, wie auch Pollak festgestellt hat, um ein ganz Bedeutendes, da das Adrenalin nur auf die lebende Zelle wirkt. Dieselbe Wirkung konnte Bang durch Zusatz einer isotonischen Lösung von sekundärem Phosphat erzielen, woraus er schließt, daß die Wirkung beider durch die Erzielung einer infolge Verschiebung der Verteilung Säuren : Basen innerhalb der Zelle für die Diastasebildung und Diastasewirkung zweckmäßigsten Ionenkonzentration zustande kommt. Auch durch Änderung der Bindung der die Diastase scheinbar hemmenden Zelllipoide durch Zusatz von Narkoticis (4,5 % Alkohol, 0,5 % Äther) konnte B. eine gleichstarke Erhöhung der Zuckerbildung erzeugen.

Diesen Einfluß der Verschiebung der Säuren-Basenkomponenten in der Zelle auf die Aktivierung der Leberdiastase haben auch Fröhlich und Pollak[2]) festgestellt, die bei der Durchströmung der Froschleber nach Zusatz geringer Säuremengen (HCl) zur Durchströmungsflüssigkeit eine ebenso starke Vermehrung der Zuckerausscheidung fanden wie nach Adrenalinzusatz. Über ähnliche Befunde berichtet Elias[3]).

Methodik: Kräftige Exemplare von Rana fusca wurden dekapitiert und ihnen das Rückenmark ausgebohrt. Dann wurde die Leber freigelegt, von der V. portae und der Aorta aus durchströmt, und die 3 durch einen Scherenschlag leicht voneinander zu trennenden Leberlappen wurden im bereitstehenden Wiegegläschen gewogen. Dann wurde zunächst die Zuckerbildung der einzelnen überlebenden Lappen bestimmt. Ein Lappen wurde sofort zu Brei verrieben und mit 20 ccm H_2O versetzt. Die erhaltene Aufschwemmung wurde gekocht, mit 4 gtts. Essigsäure versetzt, abgekühlt, mit Kaolin geschüttelt und gut filtriert. In 1 ccm Filtrat wurde sodann der Zuckergehalt mittelst der von Bang zuletzt angegebenen

1) J. Bang, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 49, S. 41 und 81.
2) A. Fröhlich und L. Pollak, a. a. O.
3) Elias, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 120.

Mikromethode unter geringer Modifikation bestimmt. (Zusatz von 12 ccm Salzlösung.) Der 2. und 3. Lappen wurde 8 Stunden in je 100 ccm »Froschringer« bei 16—18° C gehalten und jede Stunde einmal tüchtig umgeschüttelt. Dann wurden die Leberlappen wie oben verarbeitet und außerdem von der Ringerlösung je 30 ccm mit 10 ccm Salzlösung, 3 ccm Jodatlösung und 2 ccm Alkalilösung versetzt und unter scharfem Kochen 5 Minuten indirekt erhitzt. Es ist gut, das Rohr nicht gleich von Anfang an, sondern erst nach 1 Minute bis auf den Boden zu führen, da sonst leicht Regurgitation eintritt. Mindestens 6 Minuten abkühlen lassen! Holboll (S. A. Holboll, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 113, S. 200) schlug kürzlich eine Kochzeit von 6 Minuten vor, da erst dann die Reduktion völlig abgelaufen sei, doch genügt nach unserer Erfahrung auch bei der vermehrten Flüssigkeitsmenge eine Kochzeit von 5 Minuten völlig zu restloser Reduktion.

Beispiel 1.

Großer männlicher Rana fusca. 2. II. 1921.

Gewicht des Leberlappens in g	Zuckermenge des Lappens in mg	Zuckermenge der Ringerlösung in mg	Summe des Zuckers in mg	Zucker in ‰	Bemerkungen
0,4575	2,57	—	2,57	5,6	—
0,4976	5,82	2,33	8,15	16,4	Nach 8 Stunden Ringer.
0,4132	4,80	1,91	6,71	16,2	» 8 » »

Ergebnis: Die Froschleber enthielt 5,6‰ präformierten Zucker und bildete in 8 Ringerstunden 10,7‰ Zucker.

Die 2. Versuchsanordnung galt der Fragestellung: Welchen Einfluß haben Adrenalin und Histamin auf die Zuckerbildung der überlebenden Leber? Da das im Handel befindliche Suprarenin. hydrochlor. zur Vermeidung einer Oxydation einen HCl-abspaltenden Chloretonzusatz enthält, benutzten wir ein für unsere Zwecke von Meister, Lucius und Brüning (Höchst) frisch hergestelltes säurefreies Suprarenin (neutrale Suprareninboratlösung 1 : 1000 ohne Zusatz). Die starke zweisäurige Base β-Imidazolyläthylamin reagiert als Chlorhydrat in Lösung 0,1 : 50,0 weder gegen Lakmus noch gegen Phenolphtalein. Die Leberlappen wurden diesmal beim Verreiben nur mit 10 ccm H_2O versetzt und von der Ringerlösung (100 ccm) nur 10 ccm zur Bestimmung genommen. Es genügt dann Zusatz von 2 ccm Jodatlösung und 4 Minuten langes Kochen.

Beispiel 2.

Männlicher Rana fusca. 4. II. 1921.

Gewicht des Leber-lappens in g	Zucker-menge des Lappens in mg	Zuckermenge der Ringerlösung in mg	Summe des Zuckers in mg	Zucker in ‰	Bemerkungen
0,2794	1,60	2,71	4,31	15,4	Nach 8 Stunden Ringer.
0,3174	3,10	6,35	9,45	29,7	Desgleichen unter Zusatz von 1 ccm Suprarenin 1:1000 = 1 mg zu 100 ccm Ringer.
0,3104	2,70	4,50	7,20	23,1	Desgleichen unter Zusatz von 1 ccm Histamin 0,1:50,0 = 2 mg zu 100 ccm Ringer.

Ergebnis: Die Zuckerbildung der überlebenden Leber wird durch Suprareninzusatz bedeutend verstärkt. Der Unterschied beträgt 14,3‰. Aber auch Zusatz von Histamin bewirkt eine starke und die physiologische Variation zwischen den einzelnen Leberlappen sicherlich bedeutend übersteigende Erhöhung der Zuckerproduktion, die jedoch hinter der durch Suprareninzusatz Bedingten beträchtlich zurückbleibt. Unterschied gegen Normal-Ringer 7,7‰.

Bei den nächsten Untersuchungsreihen wurde die Wirkung der Kombination beider beobachtet. Da es sich um kleinere Lebern

Beispiel 3.

Weibliche Rana fusca. 8. II. 1921.

Gewicht des Leber-lappens in g	Zucker-menge des Lappens in mg	Zuckermenge der Ringerlösung in mg	Summe des Zuckers in mg	Zucker in ‰	Bemerkungen
0,3094	1,80	3,80	5,60	18,01	Nach 8 Stunden Ringer (50 ccm).
0,3138	3,30	5,00	8,30	26,40	Desgleichen + 0,5 ccm Suprarenin 1:1000 = 0,5 mg.
0,2641	2,10	6,20	8,30	31,40	Desgleichen + 0,5 ccm Suprarenin 1:1000 = 0,5 mg + 0,5 ccm Histamin 0,1:50,0 = 1 mg.

handelte wurden die einzelnen Leberlappen nur in 50 ccm Ringerlösung suspendiert und 10 ccm der Lösung verarbeitet, unter Vorlage von 2 ccm Jodatlösung und bei 4 Minuten langem Kochen. Der Leberbrei wurde mit 10 ccm H_2O versetzt und 1 bzw. 2 ccm des Filtrats wurden verarbeitet.

Ergebnis: Die Erhöhung der Zuckerbildung der überlebenden Leber durch Suprarenin wird durch gleichzeitigen Zusatz von Histamin nicht unterdrückt, sondern sogar noch gesteigert. Diese weitere Steigerung beträgt 5‰.

Beispiel 4.

Weibliche Rana fusca. 5. II. 1921.

Gewicht des Leberlappens in g	Zuckermenge des Lappens in mg	Zuckermenge der Ringerlösung in mg	Summe des Zuckers in mg	Zucker in ‰	Bemerkungen
0,2256	1,50	2,61	4,11	18,20	Nach 8 Stunden Ringer (50 ccm).
0,2735	2,42	5,20	7,62	27,86	Desgleichen + 0,5 ccm Suprarenin 1 : 1000 = 0,5 mg.
0,1948	1,70	4,51	6,21	31,89	Desgleichen + 0,25 ccm Histamin 0,1 : 50,0 = 0,5 mg und nach 1 Stunde 0,5 ccm Suprarenin in 1 : 1000 = 0,5 mg. 9 Stunden stehen gelassen.

Ergebnis: Durch vorherigen Zusatz von Histamin (1 Stunde vorher) wird die nachherige Adrenalinwirkung nicht unterdrückt, sondern es gibt vielmehr die Addition beider eine noch mehr verstärkte Zuckerproduktion.

Das β-Imidazolyläthylaminchlorhydrat unterdrückt also die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins nicht, sondern steigert sie sogar, ähnlich wie der Zusatz geringer Säuremengen die Adrenalinwirkung bei der Durchströmung der Froschleber verstärkt (Fröhlich und Pollak). Auch das Chlorhydrat allein steigert die Zuckerproduktion des Leberlappens; wahrscheinlich durch Beeinflussung der feineren Zellstruktur und Verschiebung der Säuren-Basenkonstellation innerhalb der Zelle.

Wir stellten also an den isolierten überlebenden Organen dieselbe Einflußlosigkeit des Histamins auf die glykogenmobilisierende Wirkung des Adrenalins fest, wie wir sie früher beim Menschen und beim Kaninchen gefunden hatten. Histamin steht somit in dieser Beziehung in vollem Gegensatze zum Ergotoxin, von dem wir durch die Untersuchungen von Miculicich[1]), Fröhlich, Morita[2]), Laurin[3]) u. A. wissen, daß es in großen Dosen stets die vermehrte Zuckerausscheidung sowohl nach Adrenalin als auch infolge der Einwirkung anderer sympathikomimetrischer Substanzen wie p-Oxyphenylaminochlorhydrat, Äthylaminoazetobrenzkatechinchlorhydrat, Phenetidoäthanolbrenzkatechinsulfat u. a. hemmt. Dieselbe elektive Hemmung aller sympathisch fördernden Impulse einschließlich der durch Adrenalin gesteigerten Zuckerausschwemmung berichtet O. Loewi[4]) auch vom Chrysotoxin.

II. Der Angriffspunkt des Histamins.

Die eben mitgeteilten Befunde führen wiederum auf die Frage nach dem Angriffspunkt des Histamins zurück. Es ist — besonders in der ausländischen Literatur — in letzter Zeit eine größere Anzahl Arbeiten über Histamin erschienen, ohne daß jedoch der Wirkungsmechanismus dadurch geklärt worden wäre. Meinen ablehnenden Standpunkt gegenüber den älteren Ansichten habe ich bereits dargetan. Mit dem oben erwähnten Ergotoxin können wir jedoch das Histamin auch nicht vergleichen. Denn Ergotoxin wirkt in geringeren Dosen sympathikomimetisch und lähmt erst in großen Dosen die fördernden sympathischen Nervenendigungen, so daß eine folgende Adrenalininjektion nur die unbeeinflußt gebliebenen hemmenden Fasern erregen kann und unter Umständen auch eine Blutdrucksenkung zur Folge hat. Eine derartige Änderung der Adrenalinreaktion durch Vorbehandlung können wir ja auf verschiedene Weise erzielen, durch vorherige längere Einwirkung von Adrenalin selbst (Ogawa[5])), durch Erhöhung der $CaCl_2$-Konzentration oder Herabsetzung der Hydroxylionen der Durchströmungsflüssigkeit (Schmidt[6])) sowie durch Zusatz kleinster Säuremengen (Heymann[7])). Bei all diesen Versuchs-

1) Miculicich, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69, S. 128.
2) S. Morita, Ebenda 1915, Bd. 78, S. 244.
3) Laurin, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 82, S. 87.
4) O. Loewi, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
5) Ogawa, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 67, S. 89.
6) A. Schmidt, Ebenda 1921, Bd. 89, S. 144.
7) P. Heymann, Ebenda 1921, Bd. 90, S. 27.

anordnungen leiden die fördernden sympathischen Fasern zuerst bzw. am stärksten und nur die hemmenden Nervenendigungen werden durch folgenden Adrenalinzusatz in wirksamer Weise beeinflußt. Der Vorgang ist stets der gleiche, mag man nun die hemmenden Fasern — z. B. die Gefäßdilatatoren — auch dem Sympathikus zurechnen und von einer elektiven Wirkung der Stoffe auf die sympathischen fördernden Endigungen sprechen, oder aber wie die neueren Forscher (vgl. Kolm, Amsler[1]), Pick[2])) die Umkehr der Adrenalinwirkung nach Vorbehandlung als ein Zeichen der Amphotropie des Adrenalins ansehen, als Folge des Hervortretens der vagotropen Eigenschaften des Adrenalins nach Ausschaltung der — allerdings stärker wirksamen — sympathikotropen. Diese »Umkehr« infolge Vorbehandlung kommt aber bei der Anwendung von Histamin zunächst garnicht in Frage, denn Histamin macht schon an und für sich Blutdrucksenkung usw. Ist die Dosis nicht zu groß (z. B. 4 mg), so kommt nach ihr z. B. die gefäßkontrahierende Wirkung des Adrenalins noch zum Durchbruch; gibt man dagegen sehr viel Histamin (z. B. 12—14 mg), so überwiegt auch bei gleichzeitiger Injektion von 1—1,2 mg Adrenalin die Histaminwirkung in allem (Blutdrucksenkung, Rötung des Kopfes, Brechneigung, Atemnot), und es läßt sich dann nicht mehr sagen, ob wir lediglich eine starke Histaminwirkung vor uns haben, oder ob diese noch durch Adrenalin verstärkt worden ist nach Art der Umkehr. Histamin hat außerdem auch keineswegs eine besondere Prädilektion für die sympathisch fördernden Nervenendigungen, sondern setzt in demselben Grade auch die Erregbarkeit der durch Adrenalin in hemmendem Sinne beeinflußten Schaltstücke herab, wie nebenstehende

	Periphere Gefäße	Bronchien	Magen	Darm	Virgineller Uterus	Trächtiger Uterus	Pupille	Koronargefäße	Lungengefäße	Blase
Adrenalin	kontrahiert	erschlafft	erschlafft	erschlafft	erschlafft	kontrahiert	erschlafft (Mydriasis)	erschlafft	erschlafft (gering)	erschlafft
Histamin	erschlafft	kontrahiert	kontrahiert	kontrahiert	kontrahiert	kontrahiert (?)	kontrahiert (Miosis)	kontrahiert	kontrahiert	kontrahiert

1) C. Amsler, Pflügers Arch. 1920, Bd. 185, S. 86.
2) E. Pick, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 50, S. 1081.

Tabelle (die nur die hervorstechendsten Symptome bringt) zeigen mag.

Bei dieser universellen Wirkung des Histamins ist es meines Erachtens auch nicht angebracht, den blutdrucksenkenden Einfluß desselben herauszugreifen und das Histamin als typisches Gift für die angeblich in ihrem Mechanismus völlig selbständigen und vom Tonus der kleinen Arterien unabhängigen Kapillaren zu bezeichnen, wie Rich[1]), Richards[2]), Dale[3]), Ebbecke[4]) und Policard[5]) es tun. Gegen ihre Beweise spricht u. a. wiederum die Adrenalinwirkung. Wenn man die Haut nach subkutaner Injektion von Histamin (z. B. 3—4—5 mg) mit Hilfe der von E. Weiß angegebenen Kapillarbeobachtungsmethode betrachtet (am meisten ist dazu der von O. Müller[6]) angegebene Apparat geeignet) so sieht man, wie die Kapillaren allmählich etwas weiter werden, an Zahl zunehmen, und wie besonders der Untergrund sich rötet (am besten im Warzenhof zu beobachten), dessen Färbung allerdings zum großen Teil wohl auch vom Füllungszustand der subpapillären und noch tiefer liegenden kleinen Gefäße abhängig ist. Injiziert man jetzt 0,8—1 mg Adrenalin, so sieht man alsbald ein auffallendes Blasserwerden des Untergrundes (Warzenhof!) und auch eine Verringerung der Kapillaren an Stärke und Zahl.

Versuchsprotokoll.

Patient J. W., 36 Jahre alt, Bahnarbeiter.

4. Finger rechts: Kapillaren fein, arterieller und venöser Schenkel nicht sehr different, viele 8-Schleifen. Untergrund rosa.

Rechter Brustwarzenhof: Zahlreiche Kapillaren, teils in Haarnadelform, in der Mehrzahl aber in großen, geschlängelten Bögen, vereinzelt 8-Schleifen. Untergrund rosa.

10^h 40′: 3,5 mg Histamin subkutan.

10^h 48′: Finger: Sehr reichliche Kapillaren (mehr als vorher), die einzelne etwas weiter als vorher. Untergrund etwas dunkler.

10^h 51′: 1 mg Histamin subkutan.

10^h 55′: Rechter Warzenhof: Untergrund rot (fast dunkelrot zu nennen), Kapillaren zahlreicher und dicker als vorher.

10^h 59′: 0,8 mg Adrenalin subkutan.

---

1) A. R. Rich, Journ. of exp. Med. 1921, Vol. 33, Nr. 2, S. 287.

2) A. W. Richards und H. H. Dale, Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia 1920, Bd. 40, S. 32.

3) H. H. Dale, Bull. John Hopkins Hosp. 1920, Bd. 31, S. 257.

4) U. Ebbecke, Münchn. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20, S. 624.

5) A. Policard, Lyon chirurg. 1921, Bd. 18, S. 51.

6) E. Weiß, Münchn. med. Wochenschr. 1918, Nr. 23, S. 607.

11^h 02′: Rechter Warzenhof: Auffallende Blässe des Untergrundes, Kapillaren bedeutend feiner als vorher.

11^h 07′: Rechter Zeigefinger, Untergrund blässer, Kapillaren feiner.

11^h 10′: Blutdruck 120 mm Hg.

Es muß nach unseren Beobachtungen die Frage noch offen gelassen werden, ob Histamin wirklich die Kapillarkonstriktoren elektiv lähmt, oder ob es sich dabei nicht — was wahrscheinlicher ist — um eine passive Dehnung der Kapillarschlinge infolge aktiver Dilatation des zuführenden Arterienastes handelt. Sicher ist jedenfalls, daß die Konstriktion des letzteren durch Adrenalin eine Herabsetzung der Füllung der Schlingen und ein teilweises Verschwinden derselben macht. — Es ist jedoch möglich, daß manche Kapillargebiete auf Histamin besonders stark ansprechen. So wäre es vielleicht zu erklären, daß die starke Rötung des Gesichts nach Histamin bereits durch Adrenalindosen beseitigt wird, die auf den Blutdruck noch einflußlos sind.

Die Abhängigkeit des kapillären Füllungszustandes von der arteriellen Gefäßinnervation kommt auch in den kürzlich von Lériche[1]) mitgeteilten Untersuchungsbefunden über die starke Verengerung der Kapillarschlingen nach Reizung der Gefäße oder der Nerven in der Adventitia derselben zum Ausdruck.

Auch gegen Abes[2]) Deutung läßt sich vieles einwenden. Abe kommt nämlich auf Grund sehr zahlreicher Tierversuche, insbesondere am Heringschen Herz-Lungen-Kranzzirkulationspräparat zu dem Schluß, daß es keine primäre Vasodilatation durch Histamin gäbe, sondern daß diese ebenso wie die durch Pepton, Blutserum und andere »paradoxe vasodilatatorische Substanzen« hervorgerufene lediglich eine sekundäre Venenkongestion sei, eine Folge der durch diese Stoffe erzeugten starken Broncho- und Pulmovasokonstriktion. Die sehr erhebliche Verkleinerung des Lungenkreislaufs bedingt nach seiner Ansicht einen bedeutend verringerten Auswurf aus dem linken Ventrikel (und damit starkes Sinken des Blutdrucks) sowie eine rückwärtige Stauung im ganzen venösen Kreislauf. Nach pharmakologischer und physikalischer Beseitigung des Widerstandes (Urethannarkose + künstliche Atmung) trat sofort allgemeine Vasokonstriktion und Blutdrucksteigerung ein. Dieser Deutung — die vielleicht teilweise zutreffen mag — steht jedoch die jederzeit beim Menschen und im Tierexperiment zu erzeugende starke Gefäßdilatation bei lokaler Anwendung (vgl. Eppinger und Guttmann[3]), Spors[4]), Rich, Dale, Richards), die Wirkung auf die anderen glattmuskeligen Organe sowie der Umstand entgegen, daß

1) R. Lériche und A. Policard, Cpt. rend. de séances de la soc. de Biol. 1921, Bd. 84, S. 40.

2) K. Abe, The Tohoku Journal of exp. Med. 1920, Vol. I, Nr. 5 und 6, S. 398.

3) Eppinger und Guttmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 78, S. 339.

4) Spors, Inauguraldiss. Breslau 1920.

sich auch durch Adrenalin die Broncho- und — wahrscheinlich — auch die Pulmovasokonstriktion beheben läßt, ohne daß dadurch der Blutdruck wieder auf normale Höhe käme. Übrigens sah Llosa[1]) bei chloralisierten, vagotomierten und künstlich respirierten Hunden nach Injektion von Adrenalin + Histamin (also nach Ausschaltung aller Lungenwiderstände) lediglich Blutdrucksenkung.

Es erscheint uns demnach auch heute noch am naheliegendsten, eine Herabsetzung der Erregbarkeit aller sympathischen Nervenendplatten durch Histamin anzunehmen — wenn sich natürlich auch die Möglichkeit einer Parasympathikusreizung nicht ausschließen läßt — jedoch mit Ausnahme der erregenden Wirkung des Sympathikus auf die Glykogenmobilisierung.

Die starke Beschleunigung der Herzaktion nach Histamin bildet hier keine Ausnahme, denn sie ist lediglich Folge der starken Blutdrucksenkung und hat den Zweck, ein allzutiefes Sinken des Blutdrucks zu verhindern.

III. Die Wirkung chronischer Darreichung von Histamin auf das Blutbild und die Blutregeneration.

Besondere Aufmerksamkeit widmeten wir ferner dem Studium des Einflusses des Histamins auf die Zusammensetzung des Blutes und seine Regeneration.

Wir hatten in unseren früheren Versuchen beim Menschen trotz größtmöglicher Histamingaben keine deutliche Veränderung des Blutbefundes[2]), insbesondere keine Eosinophilie gefunden, doch war es wohl möglich, daß durch chronische Vergiftung mit Histamin ein Zustand geschaffen werden könnte, der uns vielleicht etwas über die Genese einiger Blutkrankheiten, insbesondere der perniziösen Anämie aussagen könnte. Die bisher durch Phenylhydrazin (Eberstadt, Domarus u. A.), Pyrodin und ähnliche Blutgifte erzeugten experimentellen Anämien, sowie die durch häufige große Aderlässe hervorgerufenen aplastischen Anämien (Blumenthal, Morawitz u. A.) weichen ja in ihrem Blutbefunde von demjenigen der perniziösen Anämie ganz erheblich ab. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, daß die im Darmkanal vorkommenden und unter besonderen Umständen stark vermehrten biogenen Amine vielleicht die Ursache der perniziösen Anämie sind. Die gegen Ende der Gravidität nicht selten entstehende und von Nägeli und seinem Schüler Sandberg als echte perniziöse Anämie anerkannte Erkrankung des erythroblastischen und myeloblastischen Gewebes wird ja auch in letzterer Zeit wie die anderen Erscheinungen der

1) J. B. Llosa, Cpt. rend. de séances de la soc. de Biol. 1920, Bd. 83, S. 1358.

2) Dieses Ergebnis wurde neuerdings von Paul bestätigt. Vgl. R. Paul, Bull. of the John Hopkins Hosp. 1921, Bd. 32, S. 359.

Schwangerschaftstoxikose als Folge einer Überschwemmung des mütterlichen Blutes mit toxisch wirkenden proteolytischen Spaltprodukten angesehen.

Zum Studium dieser Frage injizierte bereits Iwao[1]) Meerschweinchen täglich 0,008—0,012 g p-Oxyphenyläthylamin subkutan und erhielt schon nach 7 bzw. 7 + 3 (!) Tagen das typische Blutbild der perniziösen Anämie! Heß und Müller[2]) injizierten Meerschweinchen und Ratten Phenyläthylamin, p-Oxyphenyläthylamin und Histamin täglich in sehr großen Dosen und fanden nach einigen Tagen bereits eine manchmal sehr beträchtliche Abnahme der Erythrocytenzahl. Sie schließen daraus auf eine den übrigen Organen des Pfortaderkreislaufs gleichzustellende Wirkung der Darmschleimhaut auf den physiologischen und pathologischen Blutzerfall. Leider haben sie ihre Versuche nur über eine sehr kurze Zeit ausgedehnt (7 bis 13 Tage!) und beschränken sich lediglich auf Angabe der Erythrocytenzahl.

Wir haben nun zum Studium dieser Frage 5 Meerschweinchen lange Zeit hindurch täglich mit großen Dosen Histamin gespritzt.

Wir wählten dazu ungefähr die Hälfte der als Dosis max. tolerata angegebenen Menge von 3,8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, so daß wir stets wieder eine starke, etwa 5 Minuten nach der Injektion einsetzende und 5—10 Minuten anhaltende Dyspnoe mit sehr heftigen Sprüngen der Tiere und stark beschleunigter Defäkation auslösten.

Eine Gewöhnung der Tiere an das Histamin trat nicht ein, ebenso aber auch keine wesentliche Beeinflussung des Blutbefundes, so daß wir nach 6—8 Wochen die Versuche als ergebnislos abbrachen. Auch der Allgemeinzustand wurde nicht wesentlich beeinflußt; ein junges Tier nahm während der Impfung sogar 60 g an Körpergewicht zu (vgl. Tabelle).

Nachdem dem Tier in 47 Injektionen 20,55 mg Histamin injiziert worden waren, wurde der Versuch am 24. III. abgebrochen. Auch im letzten Blutausstrich waren keine pathologischen Erythrocytenformen zu erkennen, insbesondere keine auf eine verstärkte Regeneration hinweisenden kernhaltigen Zellen. Desgleichen keine Eosinophilie. Es fand sich lediglich eine geringe Abnahme des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl.

Sektionsbefund. Nach Tötung des Tieres mit 1,4 mg = 3,5 mg pro Kilogramm Histamin (es soll bei dieser Gelegenheit nicht unerwähnt

1) T. Iwao, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 59, S. 436.
2) Heß und Müller, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 11.

bleiben, daß die von Guggenheim angegebenen Dosen — 3,8 mg pro Kilogramm als Dosis max. tol. und 5,0 mg als Dosis prim. letalis — im allgemeinen wohl zu hoch gegriffen sind. Wir hatten in Befolgung dieser Angaben zunächst mehrere Verluste zu verzeichnen): Lungen blaß, maximal gebläht. Herz fest kontrahiert. Magendarmserosa stark injiziert. Rotes Knochenmark im Femor mit zahlreichen eosinophilen Zellen. Histologischer Befund (Herr Dr. Schünemann): Keine Veränderungen am Herzen und an der Aorta. Keine Anhäufung von eosinophilen Zellen in den Lungen.

Es läßt sich also durch chronische Histamindarreichung keine Blutgiftanämie und insbesondere keine perniziöse Anämie beim Meerschweinchen hervorrufen.

Wie aus einer späteren Arbeit Iwaos[1]) hervorgeht, hat auch er die zuerst von ihm mitgeteilten sehr auffallenden Ergebnisse mit Tyramin bei anderen Tieren nicht wieder erzielen können.

IV. Der Einfluß des Histamins auf die Herzaktion.

Da Histamin sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch ein dem anaphylaktischen Shock sehr ähnliches Symptomenbild macht, wurde

1) T. Iwao, Acta Scholae med. Kyoto 1919, Vol. III, Fasc. I, 1.

Beispiel.

Meerschweinchen Nr. 3, 420 g Gewicht. Beginn 1. II. 1921.

Datum	Erythrocyten in cbmm	Leukocyten in cbmm	Hgl in %	F. T.	Polynukleäre in %	Lymphocyten in %	Große Mononukleäre in %	Eosinophile in %	Mastzellen in %	Bemerkungen
31. I. 1921	6 100 000	11 000	92	0,75	60	28	2	7	3	1.—7. II. täglich subkutane Injektion von 0,5 mg Histamin.
7. II. 1921	5 200 000	9 400	80	0,77	53	31	6	6	4	—
19. II. 1921	4 700 000	12 800	75	0,80	62	24	5	6	3	Einige polychrome Erythrocyten.
3. III. 1921	5 500 000	11 200	84	0,76	60	31	3	5	1	Seit 8. II. täglich subkutane Injektion von 0,7—0,8 mg Histamin.
14. III. 1921	4 900 000	8 800	85	0,87	66	21	5	4	4	—
24. III. 1921	5 100 000	12 200	81	0,79	70	22	2	5	1	—

von vielen Autoren vermutet, daß dasselbe bei der Erzeugung des Shocks — sowohl des durch Witte-Pepton wie des durch Eiweiß-Reïnjektion erzeugten — eine gewisse Rolle spiele. (Annahmen, die in letzter Zeit verschiedentlich widerlegt worden sind. So wies z. B. Hanke[1]) nach, daß zwar im Witte-Pepton Histamin enthalten ist, daß man jedoch den Peptonshock auch durch ein völlig histaminfreies Pepton erzielen kann.)

Es ist nun aus den Untersuchungen von Hecht und Wengraf[2]) sowie von Auer und Robinson[3]) bekannt, daß bei anaphylaktischen Erscheinungen schon lange vor prämortalen Störungen bedeutende Änderungen der Herzaktion vorkommen können, die scheinbar auf einer Erhöhung der Erregbarkeit der automatischen Zentren mit Neigung zu heterotoper Reizbildung beruhen. Da wir, wie früher erwähnt, auch einmal bei einem Patienten nach Injektion von 8 mg Histamin eine starke Herzarrhythmie mit gehäuften ventrikulären Extrasystolen gesehen haben, gingen wir dieser Erscheinung im Tierexperiment weiter nach, und beobachteten bei Kaninchen das Elektrokardiogramm nach wiederholter Injektion großer Dosen Histamin. Hierbei stellten wir zunächst fest, daß die Tiere bei mit kleinen zeitlichen Zwischenräumen wiederholter Injektion bedeutend mehr Histamin vertragen als der Dosis letalis entspricht (wahrscheinlich infolge sehr schnellen Abbaus desselben; Dosis letalis nach Sieburg etwa 15 mg/kg), und daß ferner die Herzaktion zwar sehr beschleunigt wird, jedoch stets regelmäßig bleibt.

Das folgende Elektrokardiogramm mag den Vorgang erläutern:

6. VII. 1921. Kaninchen Nr. 11. 2400 g Gewicht.
(Dosis prim. letal. subkutan 36 mg.)

5h 45′: 1. Elektrokardiogramm, 180 Herzkontraktionen pro Minute, regelmäßig.
5h 58′: 12 mg Histamin subkutan.
6h 00′: 10 mg Histamin subkutan.
6h 06′: 2. Elektrokardiogramm.
6h 13′: Beginn der Dyspnoe (= 15 Minuten nach 1. Spritze).
6h 17′: 3. Elektrokardiogramm, 240 Herzkontraktionen pro Minute, regelmäßig.
6h 21′: 10 mg Histamin subkutan.

1) Milton T. Hanke und K. Koeßler, Journ. of biolog. Chem. 1920, Bd. 43, Nr. 2.

2) F. Hecht und F. Wengraf, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1914, Bd. 2, S. 272.

3) J. Auer und C. Robinson, The Journ. of exp. Med. 1913, Bd. 18, S. 450.

6^h 28′: Verstärkung der Dyspnoe.

6^h 29′: 4. Elektrokardiogramm, 240 Herzkontraktionen pro Minute, regelmäßig.

6^h 32′: 10 mg Histamin subkutan.

6^h 35′: Erneute Verstärkung der Dyspnoe.

6^h 38′: 5. Elektrokardiogramm, 264 Herzkontraktionen pro Minute, regelmäßig.

6^h 40′: 9 mg Histamin subkutan.

6^h 45′: 10 mg Histamin subkutan.

6^h 47′: 6. Elektrokardiogramm, 252 Herzkontraktionen pro Minute, regelmäßig.

6^h 50′: 10 mg Histamin subkutan = 71 mg im ganzen.

6^h 57′: Exitus nach intravenöser Injektion von 6 mg Histamin.

Es haben sich also, abgesehen von dem wahrscheinlich durch Herabsetzung der Erregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen (mit Ausnahme des fördernden Einflusses auf den Zuckerstoffwechsel) entstehenden parasympathischen Symptomenbild keinerlei Störungen durch plötzliche oder auch chronische parenterale Vermehrung dieses im intermediären Stoffwechsel entstehenden und sowohl im Harn und im Kot als auch in der Darmwand nachgewiesenen biogenen Amins feststellen lassen.

Zusammenfassung.

1. Histamin hemmt bei künstlicher Durchströmung der überlebenden Kaninchenleber die Verstärkung der Zuckerbildung durch Adrenalin nicht.

2. Histamin erhöht in mäßigem Grade die Zuckerproduktion der überlebenden Froschleber; die glykogenmobilisierende Wirkung des Adrenalins auf die Froschleber wird durch Histamin nicht herabgesetzt, sondern meist sogar noch verstärkt.

3. Histamin wirkt zwar in hohem Grade erweiternd auf die Kapillaren — bei lokaler Anwendung wie bei subkutaner Injektion —, doch muß es noch offen gelassen werden, ob es sich hier um eine typische Kapillargiftwirkung handelt, oder ob nicht vielmehr die Erweiterung der zuführenden arteriellen Bahn eine passive Dehnung der Kapillarschlinge zur Folge hat. Die letztere Möglichkeit hat die bedeutend größere Wahrscheinlichkeit für sich.

4. Die Wirkung des Histamins steht fast stets in direktem Gegensatze zu derjenigen des Adrenalins, sowohl in bezug auf dessen sympathisch fördernde, wie auch auf dessen sympathisch hemmende Wirkung (z. B. Magen, Darm, Blase, virgineller Uterus, Bronchien).

5. Es läßt sich durch monatelang fortgesetzte chronische Histamindarreichung keine Blutgiftanämie, insbesondere keine perniziöse Anämie beim Meerschweinchen hervorrufen.

6. Bei in kurzen Intervallen wiederholter Injektion großer Dosen Histamin vertragen Kaninchen bedeutend mehr davon als bei einmaliger Injektion. Die Herzaktion bleibt trotz stärkster Dyspnoe regelmäßig.

7. Abgesehen von der Erzeugung eines wahrscheinlich durch Herabsetzung der Erregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen entstehenden parasympathischen Symptomenbildes durch Histamin haben sich keine Störungen als Folge akuter oder chronischer parenteraler Vermehrung desselben nachweisen lassen.

IV.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M.
(Prof. v. Mettenheim)
und dem Institut für vegetative Physiologie Frankfurt a. M.
(Prof. Embden).

Über Tetralinharn.

Von
W. Röckemann,
Assistent der Klinik.

Wir haben schon viel in der medizinischen Fachpresse von schädlichen Einwirkungen gehört, die Kriegsersatzstoffe chemischer Herkunft am menschlichen Organismus verursacht haben. Auch das Tetralin (Tetrohydronaphthalin) ist in gewisser Beziehung ein Ersatzstoff, der neben seiner großen Bedeutung für die Technik auch als Ersatz für Terpentinöl einen Hauptbestandteil des Bohnerwachses bildet und so in den Haushalt und auf die Krankensäle kommt. Das Tetralin selbst ist ein hydriertes Naphthalin von der Formel $C_{10}H_{12}$, eine wasserhelle Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 205—208°, die erst bei — 30° erstarrt. Da es leicht flüchtig ist, ist es hauptsächlich die Atmungsluft, mit der das Tetralin in den menschlichen Organismus gelangen kann. Auffallend ist die überaus starke Geruchsempfindung beim Betreten eines frisch gebohnerten Raumes.

Eine andere Erscheinung, die sicher auch anderswo beobachtet wurde, ist das Auftreten eines grünlich dunklen Urines. So bemerkten wir, als eines Nachmittags auf unserer Tuberkuloseabteilung frisch gebohnert war, daß die Kinder nachts einen olivgrünen Urin entleerten. Solche Grünfärbungen sind ja nach Medikamenten etwas oft beobachtetes, am häufigsten wohl nach Einnahme eines Dekoktes von Fol. uv. ursi, Salol und anderen Phenolderivaten. Da der Urin

anscheinend nach Phenol roch und die Farbe an die des Karbolharns erinnerte, so war für uns zunächst eine Phenoleinwirkung naheliegend, da die meisten Kinder frisch ordinierten 1 % Kreosotlebertran bekommen hatten. Die qualitative Tollenssche Probe auf Glukuronsäure mit Naphthoresorzin und Salzsäure war deutlich gegen den Befund beim normalen Harn verstärkt, entsprechend vermehrter Ausscheidung von »Phenolglukuronsäure«, wie wir zunächst annahmen. Nun hatte aber auch ein Kind, das keinen Lebertran genommen, dieselbe Urinfarbe. Wir vermuteten daher, daß die Einatmung eines Stoffes im Bohnerwachs die Grünfärbung hervorrufe. Zufällig fanden wir in einem Referat von Lewin (1), daß dieser Stoff das Tetralin sei, und daß nach Tetralingabe sowohl experimentell beim Kaninchen als auch sonst beim Menschen Grünfärbung des Urins beobachtet worden war. Nach ihm wird zum geringen Teil das Tetralin im Körper zu Naphthalin umgewandelt und als solches ausgeschieden, zum größten Teil verläßt es aber als gepaarte Glukuronsäure den Körper.

Für die Klinik und allgemeine Pathologie erschien uns bei der großen Verbreitung des Tetralins die Frage von einiger Bedeutung, ob dieses einen nachweisbaren, vielleicht sogar schädigenden Einfluß auf den menschlichen Organismus habe. Auf unserem Saal, der einen Rauminhalt von 540 cbm hat, wurden beim Bohnern etwa 3 kg Bohnerwachs verbraucht, was etwa 1,5 kg Tetralin entsprechen würde. Ist nun die eingeatmete Menge so groß, daß es überhaupt zu einer Einwirkung kommen kann, und zweitens, läßt sich der eingeatmete Körper, in welcher Form auch immer, im Urin nachweisen?

Bei der ersten Beobachtung wurden sogleich sämtliche Urine auf Eiweiß und Formelemente untersucht. In einem Falle, einer schweren Phthise fanden sich reichlich Formbestandteile, hyaline und granulierte Zylinder usw., in einem anderen Falle deutliche Spuren Albumen. Beide Urine waren bei der zufälligen, 2 Tage vorhergehenden Untersuchung frei gewesen. Wir waren allzu geneigt, analog der nierenschädigenden Wirkung des Naphthalins, besonders aber des β-Naphthols auch eine solche des Tetralins anzunehmen. Immerhin hatte die kleine Phthisikerin schon 2 Wochen vorher einen solchen Urinbefund gehabt; auch ließ sich später nach erneutem Bohnern eine Nierenreizung nicht nachweisen.

Natürlich interessierte uns deshalb bei späteren Tierversuchen die Einwirkung auf die Niere. Nach 14tägiger Tetralinfütterung von etwa täglich 2 g an Kaninchen zeigte sich bei diesen in den letzten Tagen deutliche Verminderung der Urinsekretion und vermehrte Ausscheidung

roter Blutkörperchen. Die mikroskopische pathologisch-anatomische Untersuchung der Niere ergab ganz normalen Befund; auch an der Leber war keine Veränderung. Beim Hund trat ebenfalls am Ende einer 14tägigen Fütterungsperiode von 5,0 g Tetralin täglich starke Oligurie auf. Der Urin wurde eiweißhaltig und enthielt ungeheuer viel granulierte Zylinder. Das Tetralin hat also in größerer Gabe eine nierenschädigende Wirkung. Es ist deshalb eine solche Wirkung auch durch geringe Mengen von eingeatmetem Tetralin bei empfindlichen oder schon kranken Nieren nicht auszuschließen. Es empfiehlt sich daher, beim Bohnern wenig Wachs zu benutzen, vor allem aber reichlich zu lüften, um so auch besonders bei Säuglingen vor jedem Schaden sicher zu sein.

Die schon in der Literatur beschriebene Wirkung größerer Tetralingaben auf den Darm in Form von Durchfällen sahen wir mit Sicherheit nur beim Hund.

Anscheinend besteht auch eine Einwirkung auf den schwangeren Uterus und die Frucht. Schon am 3. Tage nach täglicher Gabe von 2,0 g Tetralin trat bei einem trächtigen Kaninchen die Ausstoßung von 6 unreifen toten Früchten ein. Narkotische Einwirkung auf die Versuchstiere wurde nicht beobachtet. Einwirkungen auf das Zentralnervensystem sind durch das Tetralin in seiner Eigenschaft als lipoidlösender Stoff nicht ausgeschlossen. Wir beobachteten nämlich eine auffällige Unruhe der Kinder nachts, wenn stark gebohnert war. Vielleicht handelte es sich auch um rein nervöse Einflüsse durch die starke Geruchsempfindung. Schlief ein Kind in einem gebohnerten Raum, das andere Mal im nicht gebohnerten, so war das eine Mal der Schlaf unruhig, im letzteren Falle ungestört.

Der stark gefärbte Urin reduzierte alkalische Kupferlösung stark. Erfolgte eine Reduktion bei den später entleerten und kaum gefärbten Urinen nicht sofort, so erhielten sie das Vermögen zu reduzieren schon nach etwa 1stündigem Stehen. Optische Aktivität zeigten die mit Bleizucker gefällten Urine nicht. Eine Vermehrung oder Verminderung der Ätherschwefelsäuren wurde nicht gefunden.

Es bedarf zur Vermeidung von diagnostischen Irrtümern der besonderen Erwähnung, daß sämtliche Urine eine stark positive Diazoreaktion gaben. Auch Naphthalinharn gibt eine positive Diazoreaktion.

Wurde wirklich im Tierversuch nach Tetralinfütterung Naphthalin im Urin gefunden, so lag es nahe, den Urin mit dem ebenfalls rotbraun bis grün gefärbten Naphthalinharn zu vergleichen. Es wurde daran gedacht, nach den Stoffen zu suchen, die man im Naphthalinharn gefunden

hatte. Es gelang nun nicht, aus dem Destillat des mit Salzsäure versetzten Urines aus dem Rückstand des Ätherextraktes die nach Lustgarten mit Chloralhydrat und Kalilauge für α-Naphthol charakteristische grüne Reaktion zu erhalten. Der Rückstand des Ätherextraktes enthielt ein Öl, das bräunlich vertärbt war, wegen der geringen Menge aber nicht weiter verarbeitet werden konnte. Auch der Nachweis von α- und β-Naphtholglukuronsäure nach der von Lesnik und Nencki (2) angegebenen Methode gelang nicht. Aber auch die besonders von Edlefsen (3) für den Naphthalinharn beschriebenen charakteristischen Reaktionen waren fast völlig negativ. Naphthalinharn mit 3 Tropfen Chlorkalklösung und einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt, gibt zitronengelbe Färbung. Der gelbe ätherische Auszug über mit einigen Tropfen Ammoniak vermischter 1% Resorzinlösung geschichtet, soll der Lösung eine blaugrüne Farbe geben, die beim Zusatz von Salpetersäure kirschrot wird und in den Äther übergeht. Diese wirklich schöne kirschrote Färbung des Äthers bekommen wir auch mit Tetralinharn, sonst aber keine Reaktion. Die von Penzoldt für Naphthalinharn als besonders charakteristisch angesehene Reaktion, nämlich die Unterschichtung mit konzentrierter Schwefelsäure, wobei an der Berührungsfläche ein grüner Ring entsteht, war nicht sicher positiv. Sie ist eine Reaktion auf α-Naphtholglukuronsäure, deren Nachweis uns nicht gelang. Wir müssen aber erwähnen, daß bei 3—4 Tage altem Urin, der zwecks Destillation mit 25% Schwefelsäure versetzt wurde, die olivgrüne Farbe durch diesen Zusatz erheblich verstärkt wurde. Der Urin dunkelt an der Luft nach.

Eine vielleicht wichtige Beobachtung ist zu erwähnen. 2 Tage nach der Einwirkung des Tetralins tritt plötzlich bei einem Kinde eine dunkle, etwas bräunliche Urinfärbung auf. Der Urin zeigte kein Reduktionsvermögen, keine Diazoreaktion, auch fehlt die von mir weiter unten beschriebene typische Reaktion für Tetralinharn. Eine ähnliche Erscheinung zeigte sich beim Kaninchen. Mehrere Tage nach Aufhören der Tetralingabe noch rötlich brauner Urin. Erst nachträglich kommt mir die Vermutung, daß es sich um Einwirkungen auf das Blut gehandelt haben kann (Methämoglobinbildung, Porphyrin oder Urobilin), jedoch bedarf dies erst der Nachprüfung. Bei β-Naphthol hat man Methämoglobinbildung beobachtet, und neuerdings wurde auch auf Einwirkungen von Naphthalin auf den hämopoetischen Apparat hingewiesen (4).

Für den Tetralinharn glaube ich nun eine genaue und einfache Probe angeben zu können. Versetzt man den sauer reagierenden

Harn mit Natriumnitritlösung, so tritt eine sehr schöne saftige grasgrüne Färbung auf. Im Selbstversuch stellte ich fest, daß mit Hilfe der Reaktion 3 Stunden nach Einnahme von nur 4 Tropfen Tetralin sich so ein ausgeschiedener Stoff nachweisen läßt. Ist die Farbreaktion sehr schwach, so gießt man den Urin auf weißes Porzellan, um die Färbung sichtbarer zu machen. Nach 12—15 Stunden hörte die Ausscheidung des Reaktionskörpers auf. Die Probe ist sehr stark bei grünen Urinen, aber auch noch sehr deutlich bei völlig ungefärbtem d. h. sehr dünnem Tetralinharn. Nitrate in saurer Lösung geben die Reaktion nicht. Versetzt man den Urin mit einigen Tropfen Ammoniak, so läßt sich auch nach Ansäuern die Reaktion nicht mehr anstellen. Nach Kochen des Urins ist die Reaktion noch ausführbar. Die Farbe selbst geht nicht in Alkohol, Chloroform oder Äther über. Vieles deutet darauf hin, daß der Reaktionskörper eine gepaarte Glukuronsäure ist. Eine ähnliche, grüne Reaktion scheint die Goldschmiedtsche (5) mit α-Naphthol und Schwefelsäure auf Glukuronsäure zu sein. Wenn der Urin aber Nitrate oder Nitrite enthält, ist diese Reaktion auch ohne Anwesenheit von Glukuronsäure positiv (s. S. 58).

Der Versuch, die Glukuronsäure aus dem Kaninchenharn rein zu gewinnen, scheiterte. Wir gingen folgendermaßen vor. Der sauer reagierende Harn wird mit Bleizucker gefällt, bis gerade kein Niederschlag mehr entsteht, wobei die olivgrüne Farbe durch den Niederschlag ausgefällt wird. Der Niederschlag ist frei von Glukuronsäure und gibt auch nach Zersetzen mit Schwefelwasserstoff keine grüne Reaktion. Vorsichtiges Fällen des Filtrates mit Bleiessig. Das hiervon gewonnene Filtrat gibt keine grüne Reaktion, wohl aber eine deutliche alkohol- und äther-unlösliche Gelbfärbung mit Natriumnitrit + Säure. Parallel dazu ist die Naphthoresorzinprobe noch deutlich positiv. Auch Ammoniak erzeugt noch einen starken Niederschlag, mit dem die letzten Spuren Glukuronsäure ausgefällt werden. Die Niederschläge werden möglichst gründlich gewaschen und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Der vom Blei befreite Niederschlag der Bleiessigfällung gibt jetzt die ursprüngliche grüne Reaktion, der Bleiessigammoniakniederschlag die gelbe Reaktion. Beide starke Tollenssche Probe. Es sind anscheinend zwei gepaarte Glukuronsäuren vorhanden. Die zersetzten Fraktionen werden mit Ammoniak neutralisiert, wobei sich nach kurzem die Flüssigkeiten, besonders die Bleiessigfraktionen dunkler färben, Einengung im Vakuum. Die Glukuronsäuren kristallisierten nach längerem Stehen nicht. Die dickflüssige Masse wird dunkler unter Ausscheidung amorpher, tiefschwarzer Massen, die Reaktion wird sauer. Nach Ammoniakzusatz auffällige Verstärkung der schwärzlichen Farbe, Tollenssche Probe maximal positiv. Nach 2stündiger Spaltung mit 1 % Schwefelsäure in geschlossener Druckflasche im Wasserbade leichte Rechtsdrehung der verdünnten Flüssigkeit. Am Glas haben sich amorphe, alkohol- und ätherlösliche teerartige Massen abgesetzt, die Flüssigkeit riecht stark nach Phenol und brenzlichen naph-

thalinartigen Substanzen. Ein Ätherauszug gibt mit Eisenchlorid eine violette Farbreaktion. Die Hauptmasse der Flüssigkeit geht durch Explosion der Flasche verloren.

Es wurden nun drei Kaninchen, die ja zur Glukuronsäurepaarung sehr befähigt sind, etwa 16 Tage täglich mit 2 g Tetralin durch Magensonde gefüttert, im ganzen erhielten sie zusammen 140 g.

Der Urin wurde gleich in mit Essigsäure versetzter Bleiacetatlösung aufgefangen, um eine Zersetzung der gepaarten Glukuronsäure möglichst zu verhindern, im übrigen genau so verarbeitet, wie der Kinderurin. Der Kaninchenharn zeigt optische Aktivität, er dreht nach links. Die Drehung betrug 0,6 %, die mit Schwefelwasserstoff zersetzte Bleiessigfraktion entsprechend stärkerer Konzentration bis 1,6 % nach links. Beides beobachtet am auf Traubenzucker geaichten Polarimeter im 20 cm-Rohr. Die vom Blei befreite Bleiessigfraktion wird mit Barytwasser bis zur neutralen Reaktion versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die Flüssigkeit bekommt eine gelbe Farbe, färbt sich aber beim Überschuß von Barytwasser in jenem olivgrünen Farbenton, wie der Tetralinharn beim Menschen. Auch durch Ammoniakzusatz erhält man die gleiche Farbe. Eindampfen zum Teil auf dem Wasserbade zum Teil im Vakuum. Anscheinend kristallisiert die Verbindung der Glukuronsäure mit Barythydrat nicht. Das Salz ist im heißen Wasser gut löslich und wird durch Alkohol gefällt; zwecks Reinigung mehrmalige Umfällung. Unter dem Mikroskop zeigen sich halbkristallinische Gebilde. Die Baryumverbindung der Glukuronsäure dreht nur eine Spur nach links. Die aus der Baryumverbindung dargestellten Zink-, Kalium-, Natrium-, Calcium-, Ammoniaksalze konnten auch nicht kristallinisch erhalten werden. Alle Salze sind anscheinend syrupöse Flüssigkeiten, zum Teil erstarren sie im Vakuum zu amorphen Massen, die braun bis dunkelgrün gefärbt sind, und dunkeln an der Luft nach.

Wahrscheinlich handelt es sich um ein Gemisch von gepaarten Glukuronsäuren. Die freien Glukuronsäuren sind im Äther-Alkoholgemisch 2 : 1 unlöslich, und so gelang ihre Isolierung nach dem Verfahren von Külz nicht. Die Säure wird durch Schwefelsäure aus der Baryumverbindung frei gemacht. Sie reduziert alkalische Kupferlösung in der Hitze langsam, sehr schnell nach Säurezusatz. Sie läßt sich leicht spalten und eignet sich deshalb vielleicht zur Gewinnung von Glukuronsäure. Die Verarbeitung der Bleiessigammoniakfraktion bot nichts besonderes.

Nach dem mißlungenen Versuch, die gepaarten Glukuronsäuren rein darzustellen, suchten wir nach dem Paarling.

Die mit Schwefelwasserstoff zersetzte Bleiessigfraktion wird mit 1—2 % Schwefelsäure versetzt und im Kolben überdestilliert. Bei etwa 80° fängt die Flüssigkeit an, sich milchig zu trüben, und bald gehen mit dem Wasserdampf dicke helle Öltropfen über, die nach Passieren des Kühlers aufgefangen werden. Die Destillation wird etwa 3—4 Stunden fortgesetzt

und übergegangenes Wasser durch destilliertes ersetzt. Im Destillationskolben färbt sich die Flüssigkeit braun, und auf ihr schwimmen in reichlicher Menge schwarze teerartige Massen, die nicht überdestillieren. Die zurückgebliebene Flüssigkeit, die noch die Tollenssche Probe gibt, ist rechtsdrehend. Aber auch der »Paarling« zeigt eine deutliche Drehung nach rechts. Er nimmt bald unter dem Einfluß der Luft eine braune Färbung an, gibt mit Ammoniak eine deutliche Blauviolettfärbung, mit Natriumnitrit und Essigsäure (vgl. Goldschmiedtsche Reaktion) eine gelblich grüne Färbung. Diese ist aber abgesehen von dem Charakter der Farbe im Gegensatz zu der Reaktion mit der gepaarten Glukuronsäure äther- und alkohollöslich. Das ganze Destillat wird mit Äther ausgeschüttelt, dieser mit getrocknetem Natriumsulfat entwässert, der Äther abdestilliert. Die inzwischen stark gedunkelte Substanz ist mit Äther und Alkohol leicht flüchtig. Die Bleiessigammoniakfraktion wird ebenso verarbeitet. Das in geringerer Menge übergehende Öl ist aber dickflüssiger, vor allem setzt sich nach längerem Destillieren im Kühler eine feste Substanz ab, die zum Teil auch auf dem Destillat schwimmt. Es sind feine kristallinische Plättchen, die sich anscheinend an der Luft bräunlich verfärben. Das Filtrat vom Bleiessigammoniakniederschlag, das noch eine Spur positiver Naphthoresorzinprobe gibt, wird mit Schwefelsäure, bis Kongopapier sich bläut, versetzt und ebenso überdestilliert. Hier erscheinen im Destillat nur Plättchen, auch sie oxydieren sich scheinbar an der Luft und scheiden sich nach Entfernung des Äthers aus dem Rückstand des Ätherextraktes, in der sich auch reichlich Essigsäure befindet, durch Wasserzusatz wieder aus. Die »Paarlinge« der beiden letzten Destillate geben nur schwache grüngelbe Natriumnitritreaktion und der Paarling der Ammoniakbleiessigfraktion noch deutlich violette Färbung mit Ammoniak.

Das auffallende am Kaninchenharn war, daß er nicht die typische Natriumnitritreaktion gab, wie der Menschenurin. Da Ammoniak diese Reaktion zerstörte, so vermuteten wir zunächst einen gleichen Einfluß des meist ammoniakalischen Kaninchenurins. Dies ist aber unwahrscheinlich, da der Urin ja gleich in Essigsäure und Bleiazetatlösung aufgefangen wurde. Auch das optische Verhalten war ja anders. Es wurde deshalb ein Hund etwa 14 Tage lang mit täglichen Gaben von 5—7 g Tetralin gefüttert. Hatte der Kaninchenurin immer mehr eine braunrote Farbe, wobei die grüne vielleicht durch die stärkere braune Farbe verdeckt wurde, so glich beim Hund die Farbe doch annähernd der des Menschenurins. Bei ihm trat auch die schöne grüne Reaktion auf, natürlich in noch viel stärkerem Maße und dann etwas ins bläuliche übergehend entsprechend größerer Menge eingeführten Tetralins. Auch hier gab die zersetzte Bleiessigfraktion ausschließlich die grüne Reaktion, während die Bleiessigammoniakfraktion die ganz andere gelbe Farbreaktion gab. Im übrigen wurde der Urin wie beim Kaninchen verarbeitet. Nur ganz geringe Drehung der Bleiessigfraktion nach links. Die Blei-

essigammoniakfraktion zeigt sogar deutliche Rechtsdrehung bis 0,4%, der native Urin eine Spur Drehung nach links 0,1%. Ließ man die mit Schwefelwasserstoff zersetzte Bleiessigfraktion sei es auch in der Kälte etwa 12 Stunden stehen, so schwammen auf der Oberfläche Öltropfen, die zum Teil schwärzlich verfärbt waren. Wir schlossen hieraus auf eine leichte Zersetzlichkeit der gepaarten Glukuronsäure. Mineralsäuren waren ja durch die Bleifällung in der Fraktion. Beim Menschen sahen wir, daß auch ohne Zusatz von Säuren eine leichte Zersetzlichkeit der gepaarten Glukuronsäure besteht, indem nicht reduzierender Harn schon nach 1 stündigem Stehen an der Luft Reduktionsvermögen erlangt. Vielleicht beteiligen sich Bakterien oder Fermente an der Spaltung. Die Überdestillation der »Paarlinge« erfolgte leicht auch ohne Zusatz von Schwefelsäure. Sie geben im Gegensatz zum Kaninchen nur schwache grüne Nitrit-, keine Ammoniakreaktion. Sie zeigen auch keine optische Aktivität. Im Destillationsrückstand finden sich teerartige Massen, die beim Erkalten erstarren. Nach längerem Stehen nehmen die Paarlinge eine bräunliche Farbe an, wenn auch nicht so stark wie beim Kaninchen. Anscheinend bleibt ein großer Teil der gepaarten Glukuronsäure im Schwefelbleiniederschlag zurück und kann mit Wasser ausgewaschen werden. Hieraus, vor allem aber aus der Bleiessigammoniakfraktion und dem Filtrat des Bleiammoniakniederschlages destilliert in verhältnismäßig beträchtlicher Menge auch ein fester Körper (schätzungsweise 4 g) über.

Dieser Körper ging bei der Destillation später über als die öligen Substanzen. Er hatte dasselbe Aussehen wie der vom Kaninchen gewonnene. Anscheinend oxydierte er sich aber unter leicht violetter Verfärbung, während beim Kaninchen eine braune Verfärbung auftrat. Er wurde mit heißem Alkohol mehrmals umkristallisiert, färbte sich dann noch leicht violett an der Luft und verschmierte etwas. Das zunächst vermutete ar-α-Tetrahydronaphthol (Schmelzpunkt 68—69°) kann es nicht sein, da es nach der Analyse sauerstofflos ist.

Analyse:

Substanz = 0,1123 g CO_2 = 0,3834 g H_2O = 0,0708 g

	C%	H%
Gefunden.	93,11	7,00
Berechnet für $C_{10}H_8$	93,74	6,26

Die berechneten Analysenwerte für Naphthalin weichen von den gefundenen etwas ab. Der Schmelzpunkt stieg zuletzt auf 75°,

Mischschmelzpunkt mit reinem Naphthalin (Schmelzpunkt 80°) ergab den Schmelzpunkt von 79°. Die scheinbare Oxydationsfähigkeit der Substanz beruhte auf Verunreinigung mit öligen Substanzen, die nur schwer entfernbar waren. Die Kaninchensubstanz konnte wegen der geringen Menge nicht rein isoliert werden. Der Geruch und die starke Flüchtigkeit des Körpers würde auch für Naphthalin sprechen.

Die Trennung bzw. Reinigung der Öle erfolgte durch dreimalige fraktionierte Destillation. Zum Schluß erhielten wir folgende Fraktionen beim Kaninchen:

1. Bei 204—206° geht scharf ein dünnflüssiges, wasserklares Öl über (etwa 3 g). Es oxydierte sich nicht an der Luft und gibt keine spezifische Reaktionen. Wo solche auftraten, handelte es sich um Verunreinigung mit der höheren Fraktion. In Eiswasser ist es leicht kristallinisch zu erhalten. Ein scharfer Schmelzpunkt (Erstarrungspunkt) ist schwer zu bekommen, er liegt etwa um 10° (keine Analyse).

2. Bei 208—215° geht ein etwas dickeres, gelbliches Öl über (etwa 1 g), das im Abflußrohr zu Kristallen erstarrt und sich beim Zuschmelzen des Glases wieder verflüssigt. Es kristallisiert konstant bei Abkühlung bis zu 12° (keine Analyse).

3. Diese Hauptfraktion geht bei 230—245° über (etwa 12—15 g). Später steigt das Thermometer auf 252°, schließlich 260°, die Substanz zersetzt sich aber dann unter Schwärzung. Die Fraktion 230—245° gibt mit Ammoniak sehr schöne blau-violette Färbung, auch mit Kali und Natronlauge und leichte grüngelbe Reaktion mit Natriumnitrit + Säure. Unter Luftzutritt verfärbt sie sich schnell dunkelbraun. Typische Eisenchloridreaktion gibt sie nicht, jedoch scheidet sich nach kurzem Stehen im Reagenzglas ein schwarzer Niederschlag ab. Außerdem gibt sie sehr starke Diazoreaktion (siehe Seite 54). Die Substanz ist optisch aktiv und zwar stark rechts drehend. Die 3,729% Lösung in 95% Alkohol zeigte ein Drehungswinkel von 3,505° nach rechts im 20 cm-Rohr. Sie kristallisiert nicht in der Kältemischung.

Analyse:

Substanz I = 0,1220 g CO_2 = 0,3592 g H_2O = 0,0867 g
» II = 0,1060 » » = 0,3124 » » = 0,0763 »

	C%	H%	O%
Gefunden I .	80,29	7,89	11,81
» II .	80,37	7,99	11,63
Berechnet für $C_{10}H_{11}OH$.	81,08	8,10	10,82

Nach der Analyse enthält das Molekül sicher nicht mehr als ein Atom Sauerstoff. Die Oxydation hat zur Bildung eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms geführt. Anscheinend ist die Substanz nicht ganz rein. Es wurde deshalb versucht, analog dem Verhalten des Naphthalins, mit Pikrinsäure eine molekulare kristallinische Verbindung zu geben, aus der Substanz ein Pikrat darzustellen. Das Öl wurde mit heißer alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Beim Erkalten scheiden sich sehr zarte, rötliche Kristallnadeln ab. Mehrmalige Umkristallisation aus heißem stark verdünntem Alkohol. Dieses Pikrat hat den Schmelzpunkt 180—181°.

Mikroanalyse:

Substanz = 19,635 mg CO_2 = 37,200 mg H_2O = 6,275 mg

	C%	H%	N + O%
Gefunden	51,67	3,55	44,78
Berechnet für $C_{10}H_{11}OH$ $(NO_2)_3C_6H_2OH$ . . .	50,93	3,98	45,09

Der im Destillationskolben bei der Wasserdestillation (s. S. 59) zurückgebliebene schwarze Körper beim Hund ist Äther- und Alkohol-löslich, es schieden sich jedoch beim Erhitzen in Wasser immer wieder Teile aus, die in Äther nicht löslich waren. In Äther oder Alkohol gelöst bildet der Körper nach deren Verdunsten eine schmierige Masse. Nach Überführen in heißes Wasser wurde er jedoch wieder brüchig und ließ sich gut pulverisieren; er bildet dann ein braunes Pulver. Alkalien verfärben eine dünne schwach gefärbte alkoholische Lösung stark bis zur Schwärzung. Er reduziert alkalische Kupferlösung nicht.

Substanz I = 0,1213 g CO_2 = 0,3578 g H_2O = 0,0662 g
» II = 0,1225 » » = 0,5598 » » = 0,0671 »

	%C	%H	%O
Gefunden I .	80,46	6,06	13,48
» II .	80,12	6,08	13,80
Berechnet für			
$C_{10}H_{10}O$.	82,19	6,8	10,95
$C_{10}H_{12}O_2$.	—	—	19,5

Aus der Analyse läßt sich kein Schluß auf die Konstitution des Körpers ziehen. Wegen der geringen Menge Sauerstoff kann er auch kein Dioxykörper (Hydrochinon) sein. Es ist möglich, daß es sich um ein Gemenge von Polymerisationsprodukten handelt, vielleicht auch um weitere Oxydationsprodukte von oxydierten Tetralinderivaten. Mit Zink und Salzsäure läßt er sich reduzieren. Die vom Kaninchen erhaltene schwarze Substanz unterschied sich insofern von

der des Hundes, als jene auch nach Überführen in heißes Wasser ihre weiche Konsistenz nicht verlor.

Beim Hund erhielten wir bei der fraktionierten Destillation der Öle die Hauptfraktion bei 202—206° (etwa 10,0 g). Das Öl ist dünnflüssig wasserklar, spezifische Reaktion gab es nicht, zeigte auch keine optische Aktivität. Trotz mehrfacher Wiederholung der Destillation gehen immer noch Spuren der nächst höheren Fraktion mit über und täuschen so eine Oxydationsfähigkeit des Körpers vor, die bei dem bei 206° übergehenden Teil größer ist, als bei den bei 202°.

Analyse:

Substanz = 0,1019 g CO_2 = 0,3433 g H_2O = 0,0706 g

	C%	H%
Gefunden	91,88	7,69
Berechnet für $C_{10}H_{10}$	92,32	7,69
» » $C_{10}H_{12}$	90,91	9,09

Die Analyse des Körpers stimmt zum Dihydronaphthalin. Er erstarrt in Eiswasser bei etwa 10°. Auch diese Substanz bildet ein Pikrat. Dieses läßt sich aus heißem Alkohol gut umkristallisieren und besitzt einen Schmelzpunkt scharf bei 150,5—151° konstant. Es besteht aus feinen gelben Nadeln. Wir glaubten zunächst, daß die Substanz Tetralin sei, denn das zur Verwendung gekommene ursprüngliche Tetralin hatte auch einen Siedepunkt von 200—204°, und gab auch ein Pikrat, das den Schmelzpunkt 150—151° zeigte. Die Mischprobe dieser beiden Pikrate ergab einen Schmelzpunkt von 150,5°. Nach der Analyse und dem Erstarrungspunkt handelt es sich aber wohl bei dem Öl um Dihydronaphthalin. Anscheinend bildet auch Dihydronaphthalin ein Pikrat. Das 1,4-Dihydronaphthalin hat allerdings einen Siedepunkt von 212°.

Es kann der Einwand gemacht werden, daß diese Substanz doch Tetralin sei, das durch den Darm infolge der Durchfälle der Tiere in den Harn gelangte. Dies ist aus folgenden Gründen nicht möglich:

Einmal wurden die Urinportionen, auf denen Spuren von Tetralin schwammen, zunächst filtriert, wobei ein Teil des Öles auf dem Filter, der andere bei der Filtration der Bleiazetatfällung zurück gehalten wurde. Und selbst wenn wir annehmen, daß infolge besonderer Löslichkeitsverhältnisse das Tetralin bis zu einem gewissen Grade in dem pathologisch veränderten Harn gelöst und so in die Bleiessigfällung übergegangen sei, so würde dadurch die ausschließlich

große Menge beim Hund nicht erklärt. Außerdem zeigte sich auch in den ersten Harnportionen, wo keine Durchfälle bestanden, nach Spaltung Dihydronaphthalin. Nun kommt der Schmelzpunkt des Dihydronaphthalinpikrates dem des Naphthalinpikrates (149°) sehr nahe. Es könnte sich also eventuell um Naphthalinpikrat handeln, von Naphthalin, das in dem erhaltenen Kohlenwasserstoff gelöst wäre. Wegen des scharfen Siedepunktes kann eine eventuelle Verunreinigung mit Naphthalin nur gering sein, und würde auch die große Ausbeute an Pikrat nicht erklären.

Bei dem Tetralinpikrat handelt es sich ebenfalls nicht um Naphthalinpikrat; denn außer dem Handelstetralin, das mit Naphthalin verunreinigt sein könnte, gibt auch chemisch reines Tetralin ein Pikrat.

Während die Hauptmenge der Paarlinge beim Hund bei 202—206° überging, ist die zweite Fraktion, die bei 210—220° übergeht, sehr gering. Diese Fraktion gibt keine Ammoniakreaktion, aber starke Gelbfärbung mit Natriumnitrit und Säure. Eine optische Aktivität wurde nicht sicher festgestellt, allenfalls ganz leichte Rechtsdrehung. Bei Wiederholung der Destillation geht der größte Teil des Öles schon bei 202—204° über. Auch diese Substanz (210—220°) oxydiert sich stark an der Luft und wird dunkelbraun.

Mikroanalyse:

Substanz = 20,170 mg CO_2 = 74,215 mg H_2O = 16,710 mg

	C %	H %
Gefunden	91,29	8,37

Die Substanz ist demnach sauerstofflos. Eine Formel läßt sich nach der Analyse nicht aufstellen. Sicher ist es auch Dihydronaphthalin, das sekundär entstanden ist. Jedenfalls haben wir beim Hund keine sauerstoffhaltigen Derivate bekommen. Entweder war die Fraktion von 210—220° so klein, daß wir sie daraus nicht fassen konnten, oder sie geht bei der Destillation in die Fraktion von 202—204° über unter Veränderung ihrer Konstitution.

Leider wurden die Arbeiten von Thomas und Schröter (6) und Pohl und Rawicz (7) mir erst beim Abschluß meiner Arbeit bekannt. Auf den von Schröter als ac-Tetralylharnstoff erkannten und synthetisierten Körper brauche ich nicht näher einzugehen, da dieser von Pohl, dessen Arbeit überhaupt die Umwandlung des Tetralins erschöpfend behandelt hat, als Kunstprodukt identifiziert wurde. Ich selbst habe ihn infolge anderer Arbeitsfolge nicht gefunden, des-

gleichen nicht die übrigen Zwischenprodukte. Wenn wir aber in einigen Punkten vielleicht zu anderer Wertung der Ergebnisse kommen, so liegt das wohl ausschließlich daran, daß die Umwandlungsprodukte des Tetralins beim Kaninchen und beim Hund (Mensch) getrennt untersucht wurden; vor allem auch an den anscheinend größeren Tetralingaben.

Der interessante Stoff ist sicher der 230—245° Körper (wahrscheinlich ac-β-Tetralol). Bei der Oxydation des Tetralins »zwecks«[1] Paarung mit Glukuronsäure erwarten wir analog der Oxydation des Naphthalins, Naphthole, entweder das ar-(α- oder β-)Tetrahydronaphthol oder das ac-(α- oder β-)Tetrahydronaphthol.

H H$_2$ / OH H$_2$ / H H$_2$ / H H$_2$ H H$_2$ / H H.OH / H H$_2$ / H H$_2$

Nun verhalten sich die ersteren wie wahre Phenole, letztere dagegen vermögen beim Erhitzen mit festem Alkali unter Wasseraustritt in Dihydronaphthalin überzugehen. Das ac-β-Tetrahydronaphthol ist bekannt, es siedet unter 716 mm Druck bei 264°, ist ein zähflüssiges Öl. Da unser 230—245° Körper optisch aktiv ist, kommt zunächst nur das ac-Tetrahydronaphthol in Frage. Über die Stellung der Hydroxylgruppe möchten wir folgendes vermuten:

Das β-Ketotetrahydronaphthalin (aber nicht das α-Keton) gibt mit Alkali die charakteristische Blauviolettreaktion, eine Mitteilung, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. v. Braun verdanke. Diese Reaktion fällt bei dem reinen Keton viel stärker aus, als bei unserer Substanz, weshalb das Keton in dieser nur in Spuren vorhanden sein kann. Würden wir der Annahme von Pohl folgen (die Hydroxylgruppe zunächst in α-Stellung) so müßte der Bildung des β-Ketons eine Abspaltung von Wasser und wieder Anlagerung in umgekehrter Reihe vorangehen.

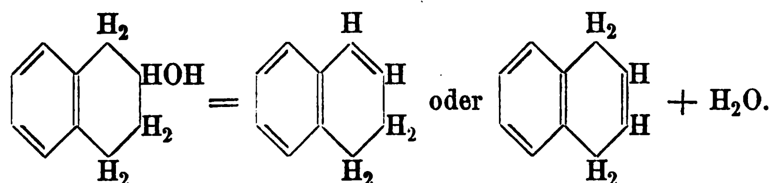
H.OH / H$_2$ $= H_2O +$ H / H → $+ H_2O =$ H$_2$ / H.OH → $+ O =$
H$_2$ / H$_2$ H$_2$ / H$_2$ H$_2$ / H$_2$

H$_2$ / CO $+ H_2O.$ / H$_2$ / H$_2$

Es ist deshalb wahrscheinlicher, daß das β-Keton gleich aus dem β-Tetralol entsteht. Es ist möglich, daß die Unterschiede der Siedepunkte des synthetisch und des im Körper gebildeten ac-β-Tetrahydronaphthols sich daraus erklären, daß jenes razemisch, dieses optisch aktiv ist.

Pohl vermutet die Bildung des Dihydronaphthalins aus Tetralol unter Wasseraustritt wegen der blauen Reaktion seines erhaltenen Körpers mit alkoholischer Kalilauge. Leider steht mir kein reines Dihydronaphthalin zur Verfügung.

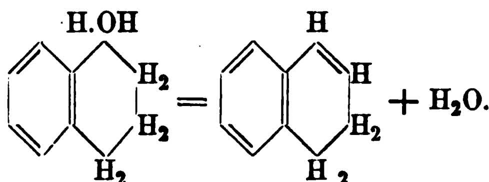
Wie mir aber Prof. v. Braun, der das von Pohl benutzte Dihydronaphthalin zur Verfügung gestellt hatte, mitteilt, gibt nur das β-Keton, nicht Dihydronaphthalin diese Reaktion. Es spricht also die fehlende Blaureaktion nicht dagegen, daß die beim Kaninchen von 204—206° und die beim Hund von 202—206° erhaltene Fraktion Dihydronaphthalin ist. Das beim Kaninchen entstandene Dihydronaphthalin hätte man sich dann aus dem β-Tetralol nach Pohl unter Wasseraustritt entstanden zu denken. Bei diesem Dihydronaphthalin befindet sich dann die Doppelbindung entweder zwischen den beiden β-Kohlenstoffatomen oder der α- und β-Stellung. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß es wie beim Hund aus zum Teil gebildetem α-Tetralol entstanden ist.



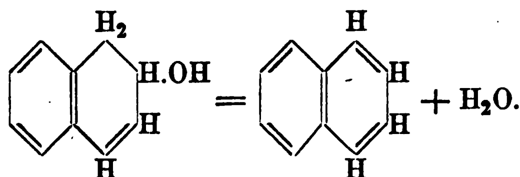
Die Wasserabspaltung beim β-Tetralol tritt aber nicht so leicht ein, daß das Tetralol nicht zu erhalten wäre, wie Pohl vermutet. Das Öl wurde erhalten und analysiert.

Anders ist es beim Hund. Hier gelang es nicht, ein Tetralol zu fassen. Die Abspaltung vom H_2O tritt wahrscheinlich so leicht ein, daß wir nur Dihydronaphthalin erhielten. Da auch die »Paarlinge« sofort nach Spaltung der Glukuronsäuren keine Blaureaktion mit Alkali gaben, muß das beim Hund gebildete Tetralol ein anderes sein, als das oben beschriebene β-Tetralol, und dies würde dann nur das α-Tetralol sein können. Das entspricht auch dem verschiedenen Verhalten der Natriumnitritreaktion beim Hund und Kaninchen und der auffallend leichteren Spaltbarkeit der gepaarten Glukuronsäure beim Hund. Das α-Tetralol konnte bisher synthetisch nicht dargestellt werden. Die Ursache liegt vielleicht ebenfalls in der ge-

ringen Beständigkeit dieses Naphthols, da wohl sofort unter Wasserspaltung sich Dihydronaphthalin bildet. Das in meinen Versuchen am Hund beobachtete Dihydronaphthalin besitzt dann zwischen der α- und β-Stellung eine doppelte Bindung.



In meinen Versuchen gewann ich vorwiegend aus der Bleiessigammoniakfraktion des Hundeharns, in geringerer Menge auch beim Kaninchen, Naphthalin und konnte dadurch den gleichen Befund Pohls bestätigen. Wie dieser aber in weiteren Versuchen zeigen konnte, erhielt er vor allem nach Dihydronaphthalinfütterung sehr reichlich Naphthalin, welches er sich durch Wasserabspaltung aus Dihydronaphthol außerhalb des Körpers entstanden denkt. Wir dürfen deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß zum geringen Teil bereits im Tierkörper, besonders beim Hund, ein Übergang von Tetralol in Dihydronaphthalin erfolgt. Aus dem Parallelismus zwischen Tollensscher Reaktion mit der verschiedenen Natriumnitritreaktion und ihrem Gebundensein an eine Bleisalzfällung schlossen wir auf das Vorhandensein einer zweiten gepaarten Glukuronsäure. Diese würde dann die Dihydronaphtholglukuronsäure sein, welche nach Spaltung zunächst Dihydronaphthol bildet. Das Dihydro-β-Naphthol spaltet nun in Gegenwart von Mineralsäuren sofort Wasser ab und geht dadurch in Naphthalin über. Durch diesen Vorgang ist dann das Auftreten von geringen Mengen Naphthalin bei Tetralinfütterung zwanglos erklärt.



Zusammenfassung.

Wahrscheinlich wird das Tetralin im Tierkörper und zwar beim Hund zu ac-α-Tetralol, beim Kaninchen zu ac-β-Tetralol oxydiert und als gepaarte Glukuronsäure im Harn ausgeschieden.

Das ac-α-Tetralol spaltet aufs leichteste Wasser ab unter Bildung von Dihydronaphthalin. Das bereits zum geringen Teil im Tierkörper entstandene Dihydronaphthalin geht in Naphthalin über.

Das ac-β-Tetralol ist rechtsdrehend, bildet ein typisches Pikrat und kann vielleicht zum geringen Teil durch Wasserabspaltung in Dihydronaphthalin übergehen.

Dihydronaphthalin und Tetralin bilden mit Pikrinsäure molekulare kristallinische Verbindungen.

Literaturangabe.

1. Lewin, Zeitschrift der deutschen Fett- und Ölindustrie 1920, Heft 40. — 2. Lesnik und Nenki, Berichte der chemischen Gesellschaft 1886, S. 1534. — 3. Edlefsen, Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin 1888, S. 435. — 4. Meyer, Berl. klinische Wochenschr. 1920, S. 1025. — 5. Goldschmiedt, Zeitschrift für phys. Chemie 1910, Bd. 65, S. 389. — 6. S. Schroeter und K. Thomas, Ebenda Bd. 101, S. 262. — Pohl und Rawicz, Ebenda Bd. 104, S. 95.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über Veränderungen des Stoffwechsels nach chronischer Morphinzufuhr.

(Nach Versuchen an Ratten.)

Von

Privatdozent Dr. **Fritz Hildebrandt,**

Assistent des Instituts.

I. Einleitung und Fragestellung.

In einem im Jahre 1911 bei der Tagung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte gehaltenen Vortrag über die Basedowsche Krankheit hat Gottlieb (1) auch über Versuche berichtet, die im Heidelberger pharmakologischen Institut ausgeführt waren und eine quantitative Verfolgung der Morphinzerstörung bei Ratten während Schilddrüsenfütterung bezweckten. Reid Hunt (2) hatte im Azetonitril ein Reagens gefunden, durch das sich die Wirkung auch kleinster Mengen von Schilddrüsenstoffen an Mäusen und Ratten verriet. Bei Mäusen trat nach Verfütterung eine vermehrte Resistenz gegen Azetonitril, das zu Blausäure abgebaut wird, ein. Da die Empfindlichkeit der Tiere sich der Blausäure selbst gegenüber nicht änderte, führte R. Hunt die Erhöhung der Toleranz auf eine Hemmung des Abbaus von Azetonitril zurück. Merkwürdigerweise verhalten sich Ratten umgekehrt: ihre Empfindlichkeit gegen Azetonitril wird nach R. Hunt durch Verfütterung von Schilddrüse erhöht.

Versuche R. Hunts über die Toxizität von Morphin (a. a. O.) bei normalen und schilddrüsengefütterten Tieren (Mäuse und Ratten) ergaben eine erhöhte Giftigkeit nach Schilddrüsenfütterung. Eine Erklärung für dieses Verhalten glaubt Hunt nicht geben zu können; er stellt lediglich die Hypothese zur Diskussion, daß »infolge der

durch die Schilddrüsenfütterung erzeugten vermehrten Fettverbrennung vielleicht die Lipoide des Zentralnervensystems so verändert würden, daß Gifte, z. B. das Morphin, leichter eindringen könnten«. Es wäre aber auch möglich, daß wie bei Azetonitril so auch bei Morphin der Abbau durch die Schilddrüsenfütterung gehemmt würde, woraus eine größere Giftigkeit resultieren müßte. Von diesem Gedanken ausgehend, war damals im Heidelberger pharmakologischen Institut versucht worden, quantitativ die Zerstörung des Morphins bei schilddrüsengefütterten Tieren zu verfolgen. Die Versuche waren allerdings nicht zahlreich genug, um endgültige Schlüsse zu gestatten. Es ließ sich damals zeigen, daß der Körper von solchen Ratten fast alles Morphin unzerstört enthielt, während bei normalen Tieren die Morphinzerstörung 30—40 % im Durchschnitt betrug.

Bei den hier folgenden Untersuchungen war der Gedanke maßgebend, ob sich in dem Stoffwechsel von Ratten Anhaltspunkte für eine Beziehung zwischen Morphinwirkung und Schilddrüsenfunktion ergäben. Die vorliegende Arbeit zerfällt demnach in zwei Teile: im ersten wurden die bisherigen Angaben über den Einfluß der Schilddrüsenfütterung und Thyreoidektomie auf den Stoffwechsel der Ratten nachgeprüft, im zweiten wurde die Wirkung von Morphin untersucht und mit den vorher erhaltenen Resultaten verglichen.

Was den ersten Teil betrifft, liegen an neueren Untersuchungen die Arbeiten von Abelin (3) und Cramer und M'Call (4, 5) vor. Abelin hat die Wirkung von Schilddrüsenstoffen an Ratten in nüchternem Zustand untersucht, während die englischen Forscher den Einfluß der Thyreoidektomie und Schilddrüsenfütterung bei einer Standardkost beobachteten. Die letztere Versuchsanordnung haben auch wir bei fast allen Versuchen gewählt, da wir nach einigen Tastversuchen uns klarere Resultate von diesem Vorgehen versprachen.

Es sei uns gestattet, kurz auf die Methodik einzugehen.

II. Methodik.

Als Versuchstiere dienten weiße Ratten von mittlerer Größe und einem Gewicht von 110—160 g. Der Gasstoffwechsel wurde mittels des von E. Rohde (6) zur Stoffwechseluntersuchung des Warmblüterherzens angegebenen Apparates, der in geeigneter Weise umgebaut wurde, bestimmt.

Die Ratte saß in einem Glasgefäß von etwa 1000 ccm Inhalt, in das von oben die Luft eintrat, um unten an der Seite auszutreten und in eine Waschflasche mit n/10 $Ba(OH)_2$ zu gelangen, die die CO_2 abfing. Von der Waschflasche ging die Luft wieder zu dem Glasgefäß mit der Ratte. Die

Ventilation erfolgte durch ein mittels eines Elektromotors betriebenes Rad mit 4 Zapfen (hergestellt von Fr. Runne, präzisionsmechanische Werkstatt in Rohrbach bei Heidelberg), die bei der Umdrehung des Rades rhythmisch einen Gummischlauch nach der dem Glasgefäß zugekehrten Richtung hin auspreßten. Ein Entweichen der Luft nach der anderen Seite hin wurde durch den nächsten Zapfen verhindert, der den Schlauch gerade wieder anfing auszupressen, wenn der vorhergehende Zapfen in der Umdrehung des Rades so weit gekommen war, daß er den Schlauch nicht mehr berührte. Der Schlauch selbst lag auf einer leicht gebogenen Stahlschiene, durch deren stärkere oder schwächere Spannung mittels zweier an den Enden angebrachter Schrauben die Ventilation reguliert werden konnte. Durch diese Vorrichtung fielen sämtliche sonst nötigen Ventile fort. Der für das Tier nötige Sauerstoff befand sich in dem von Rhode angegebenen Spirometer, einer Bürette von 250 ccm Inhalt, die mittels eines T-Rohres in den Kreislauf zwischen der $Ba(OH)_2$ und der Pumpe angeschlossen war. Durch diese Art der Ventilation waren nur ganz geringe Druckschwankungen im Apparat zu verzeichnen. Der Vorteil der ganzen Anordnung besteht vor allem in der wirklich exakten O_2-Bestimmung, da der O_2-Verbrauch direkt abgelesen werden kann, während die indirekte Bestimmung nach Haldane durch Wägung vor und nach dem Versuch doch einige Fehlerquellen in sich schließt.

Die Tiere wurden mit konstanter Kost gefüttert nach den Angaben von Cramer und M'Call (a. a. O). Sie erhielten jeweils morgens um 7 Uhr 5 g Brot und 5 g Milch, abends 5 Uhr die doppelte Menge. Morgens wurde das Futter nach einer Stunde, abends nach Verlauf von 2 Stunden wieder herausgenommen und durch Zurückwiegen bestimmt, wieviel verzehrt war. Bereits nach wenigen Tagen waren die Ratten an die regelmäßige Futterdarreichung gewöhnt und fraßen in kurzer Zeit ihre Ration auf. Gasstoffwechseluntersuchungen wurden nur vorgenommen, wenn die Tiere mindestens 10 Tage diese Standardkost erhalten und die Morgenration völlig zu sich genommen hatten. Die Versuche begannen genau 2 Stunden nach der Fütterung (9 Uhr) und erstreckten sich über 5 Stunden. Nach jeder abgelaufenen Stunde wurde die $Ba(OH)_2$ gewechselt, die von der CO_2 nicht gebundene $Ba(OH)_2$ mit n/10 HCl zurücktitriert und das Spirometer frisch mit O_2 gefüllt. Auf diese Weise wurde in Stundenperioden die abgegebene CO_2 und der verbrauchte O_2 gemessen und hieraus der Umsatz und der respiratorische Quotient berechnet. Die möglichst konstant gehaltene Raumtemperatur betrug in den einzelnen Versuchen 19—21°.

Bei einigen Tieren wurde der Stickstoff im Urin bestimmt. Die von Abelin (a. a. O.) zum Sammeln des Rattenharnes angegebene Vorrichtung, bei der die Ratten auf einem Sieb sitzen, unter dem sich eine Schale mit Borsalicylsäure befindet, erwies sich als sehr geeignet. Es wurde jeweils der Harn von 3 oder 4 Tagen gesammelt und darin der Stickstoff nach der Folinschen Mikromethode bestimmt.

Durch diese Versuchsanordnung konnte der Gesamtumsatz in einer fünfstündigen Periode bestimmt und auf 24 Stunden umgerechnet werden. Die sehr genaue Messung des O_2-Verbrauches, die bei

unserer Methode gegenüber anderen der indirekten O_2-Bestimmung einen Vorzug bedeutet, gestattete die Ermittlung des respiratorischen Quotienten in stündlichen Werten. Derselbe zeigte eine regelmäßige Veränderung der Stundenwerte im Sinne eines Abfalles zum Nüchternwert.

Nach Cramer und M'Call beginnt die Versuchsperiode unter den angeführten Bedingungen mit einem respiratorischen Quotienten von 1,0 in der 3. Stunde nach der Fütterung. Derselbe fällt dann langsam ab und erreicht in der 8. Stunde den Nüchternwert von 0,75. Bei unseren Normalversuchen betrug der respiratorische Quotient in der ersten Versuchsstunde (3. Stunde nach des Fütterung) etwa 0,85 bis 0,90, um dann ebenfalls langsam im Verlauf der nächsten Stunden auf den Wert von 0,73—0,78 abzusinken. Dieses von den Angaben Cramers und M'Calls abweichende Resultat könnte vielleicht aus einer anderen Beschaffenheit des Brotes erklärt werden, da wir zur Fütterung der Tiere nur das stark ausgemahlene Kriegsbrot zur Verfügung hatten. Der O_2-Verbrauch der einzelnen Tiere als Maß des Umsatzes schwankte nicht unerheblich. Kleinere Tiere verbrauchten im Verhältnis mehr O_2 als größere. Im allgemeinen betrug der Gesamt-O_2-Verbrauch auf Kilo Ratte und Stunde berechnet bei normalen Tieren 1,9—2,4 g O_2.

Die Cramerschen Zahlen für den O_2-Verbrauch sind etwas höher, doch läßt sich dieser Unterschied ohne Zwang dadurch erklären, daß die Raumtemperatur in seinen Versuchen etwas niedriger war (16—17° im Durchschnitt) als in den unseren.

Was die im Urin ausgeschiedene Stickstoffmenge anbelangt, so betrug dieselbe in der Norm 0,13—0,15 g N pro die bei einer täglichen Zufuhr von etwa 0,22 g. Die N-Bilanz war somit positiv, was sich bei normalen Tieren in einer langsam ansteigenden Gewichtszunahme äußerte.

III. Einfluß der Fütterung mit Thyraden.

Cramer und M'Call unterscheiden bei ihren Fütterungsversuchen mit täglich 1 g getrockneter Schilddrüse zwei Phasen: ein »Frühstadium«, das die ersten 2—3 Tage umfaßt, und ein »späteres« Stadium vom 3.—6. Tag der Fütterung. Während des Frühstadiums bleiben die respiratorischen Quotienten in den der Fütterung nachfolgenden Stunden länger hoch als in der Norm, d. h. sie sinken langsamer zum Nüchternwert ab, woraus die Verfasser auf eine gesteigerte Verbrennung der dargereichten Kohlehydrate schließen. Eine Steigerung des Gesamtumsatzes tritt während dieser Periode nicht

ein, dagegen im »späteren« Stadium. Daß bei fortdauernder Schilddrüsenfütterung langsam und allmählich eine Steigerung des Umsatzes eintritt, hat auch Abelin (a. a. O.) beobachtet. Auch die Kurve der stündlich bestimmten respiratorischen Quotienten ändert sich im »späteren« Stadium, d. h. vom 3.—6. Tage der Fütterung an. Das Maximum des respiratorischen Quotienten, das sonst in der 3. Stunde nach der Fütterung liegt, ist verschoben und liegt in der 4., 6. oder 7. Stunde. Dasselbe erreicht nach den der Arbeit von Cramer und M'Call beigegebenen Kurven in sieben Versuchen nur einmal den sonst normalen Wert von 1,0, in sämtlichen anderen liegt es tiefer, zum Teil sogar sehr erheblich (viermal unter 0,9). Die Kurve des respiratorischen Quotienten verläuft abgeplattet, der in der Norm gleich nach der 3. Stunde einsetzende Abfall bleibt aus. Die meisten Kurven bewegen sich auf- und absteigend um den Wert von 0,8 herum. Die Verfasser deuten dies im Sinne einer Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß und möglicherweise aus Fett. Das gebildete Kohlehydrat werde aber nicht angelagert, sondern sofort verbrannt. »Je mehr Eiweiß oder Fett in Kohlehydrat verwandelt und dann verbrannt wird, um so mehr wird die Kurve des respiratorischen Quotienten herabgedrückt. Ein geringer Anstieg der Kurve sagt daher, daß eine verhältnismäßig große Menge Eiweiß oder Fett in Kohlehydrat verwandelt und als solches verbrannt wird, während ein hoher Anstieg bedeutet, daß das verbrannte Kohlehydrat hauptsächlich aus dem im Futter präexistierenden oder im Organismus vorhandenen stammt.« Eine direkte Verbrennung von Eiweiß und Fett nehmen sie deshalb nicht an, weil die Endprodukte des endogenen Eiweißstoffwechsels nach Schilddrüsenfütterung unverändert bleiben.

Unsere eigenen Versuche erstrecken sich auf zwei Ratten, von denen eine bei konstanter Kost mit täglich zweimal 0,5 g Thyraden (der Firma Knoll, Ludwigshafen) gehalten wurde[1]). Die zweite erhielt ebenfalls Thyraden (nur 15—20 mg pro die) und wurde jeweils in nüchternem Zustand mindestens 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme untersucht. Von der ersteren liegen zwei Normalversuche vor und vier Versuche am 2., 4., 7. und 9. Tage der Fütterung mit Thyraden; von der zweiten ebenfalls zwei Normalzahlen und fünf Versuche nach Thyradenfütterung. Die Resultate des einen Versuches seien kurz in Tabellenform mitgeteilt. Die erste Kolonne enthält die Angaben, welcher Tag der Thyradenfütterung vorliegt, die zweite

1) Eine dem in Thyraden festgestellten Stickstoff entsprechende Menge Brot. — Milch wurde weniger verfüttert.

Tabelle 1.

Tag der Tyraden-fütterung	Gewicht in g	1. Stunde			2. Stunde			3. Stunde			4. Stunde			5. Stunde			In 5 Stunden Gesamt-		Pro Kilo und Stunde		N-Zahlen im Urin
		O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	O_2	CO_2	
Normal 10. XI.	154	243	291	0,868	274	289	0,762	297	321	0,781	284	313	0,798	289	315	0,786	1387	1529	1,80	1,99	3.—5. XI. 0,44 g N 6.—8. XI. 0,40 g N 9.—11. XI. 0,41 g N
Normal 12. XI.	155	249	287	0,833	292	295	0,73	312	318	0,735	289	299	0,748	244	274	0,813	1386	1473	1,77	1,87	12.—15. XI. 0,54 g N 16.—18. XI. 0,41 g N 19.—25. XI. 0,97 g N 26.—28. XI. 0,46 g N
2. Tag 27. XI.	165	271	323	0,858	344	352	0,74	334	334	0,72	334	350	0,756	322	293	0,655	1605	1652	1,95	2,0	—
4. Tag nüchtern! 29. XI.	143	367	334	0,66	367	342	0,67	365	349	0,69	376	345	0,66	367	310	0,67	1842	1710	2,58	2,39	29. XI.—1. XII. **0,91 g N**
7. Tag 1. XII.	146	377	400	0,76	384	400	0,75	?	398	?	365	398	0,78	349	396	0,82	(1475) 1844	(1594) 1992	2,53	2,73	2.—5. XII. **1,37 g N**
9. Tag 3. XII.	131	375	433	0,836	361	411	0,822	342	422	0,895	347	416	0,86	—	—	—	(1425) 1781	(1682) 2112	2,72	3,21	—

Die eingeklammerten Zahlen unter Gesamt-O_2-Verbrauch in der 5. und 6. Spalte von oben geben die Zahlen für die 3 bzw. 4 Versuchsstunden an, die nicht eingeklammerten die Zahlen, auf 5 Stunden berechnet.

das Gewicht, die 15 folgenden enthalten für die fünf Versuchsstunden je die Zahlen über verbrauchten Sauerstoff, erzeugte Kohlensäure (beides in mg) und den respiratorischen Quotienten, die nächsten den Gesamtverbrauch an O_2 und Gesamtproduktion an CO_2, die folgenden O_2 und CO_2 pro Kilo und Stunde berechnet, die letzte die N-Zahlen im Urin (s. Tabelle 1).

Aus der Tabelle ersieht man, daß in den zwei Normalversuchen vor der Thyradenfütterung der Gesamt-O_2-Verbrauch des Tieres in den fünf Versuchsstunden der gleiche war (1387 und 1386 mg). Die abgegebene CO_2-Menge war bei dem ersten Normalversuch (10. XI.) um 56 mg größer, also nur eine geringe Differenz. Der respiratorische Quotient war im zweiten Normalversuch etwas niedriger; er erreichte bereits in der zweiten Versuchsstunde (4. Stunde nach der Fütterung) den Nüchternwert, um in der 5. Stunde wieder auf 0,813 anzusteigen. Der Einfluß der Thyradenfütterung machte sich bereits am zweiten Fütterungstag geltend: der Gesamtverbrauch von O_2 stieg auf 1605 mg in den fünf Versuchsstunden. Der respiratorische Quotient war noch annähernd der gleiche, nur zeigte er in der 5. Stunde den sehr niedrigen Wert von 0,655. Am 4. Tage der Thyradenfütterung war das Tier aus Versehen morgens nicht gefüttert worden und mußte deshalb in nüchternem Zustand untersucht werden. Der Gesamtumsatz war weiter im Steigen begriffen (1842 mg), der respiratorische Quotient sehr niedrig, 0,66—0,69 (da das Tier nüchtern war, mußte naturgemäß der respiratorische Quotient während des Versuches konstant bleiben). Am 7. Tag der Thyradenfütterung war der Verlauf des respiratorischen Quotienten fast invers: in der ersten Versuchsstunde sehr niedrig, 0,76, und dann langsam ansteigend auf 0,82. Der Gesamtumsatz war der gleiche wie im vorhergehenden Versuch (in der 3. Versuchsstunde war ein Versehen mit der O_2-Bestimmung vorgekommen, der Gesamtumsatz ist aber trotzdem zur besseren Übersicht auf fünf Stunden berechnet). Das Tier hatte in der Zwischenzeit etwa 20 g abgenommen, verhielt sich aber sonst ganz normal. Am 9. Tag war eine weitere Gewichtsabnahme um 15 g festzustellen, der Gesamtumsatz hatte etwas abgenommen, pro Kilo und Stunde berechnet war jedoch eine weitere Zunahme festzustellen. Der respiratorische Quotient war erheblich höher als in den vorhergehenden Versuchen und bewegte sich zwischen 0,82 und 0,895 ebenfalls im Gegensatz zur Norm mit steigender Tendenz. Was die N-Ausscheidung im Urin betrifft, so sieht man, daß dieselbe vor der Thyradenfütterung sehr regelmäßig war (etwa 0,14—0,15 g N pro die). In den ersten drei Tagen der Thyradenfütterung bleibt dieselbe gleich; vom 4. Fütterungs-

tag dagegen steigt sie auf das Doppelte (0,3 g N pro Tag), vom 7. bis 10. Tag sogar auf 0,34 g N.

Die ersten 2—3 Tage bringen demnach außer einer Erhöhung des Gesamtumsatzes keine deutliche Veränderung des Stoffwechsels. Von da an steigt der Gesamtumsatz weiter; der respiratorische Quotient bleibt niedrig, sogar niedriger, als der einer normalen Ratte, um dann etwa vom 7. Tage an zugleich mit dem Ansteigen des Harnstickstoffes wieder höhere Werte, und zwar invers dem normalen Verlauf des respiratorischen Quotienten zu erreichen. Berechnet man, wieviel des Gesamtkalorienverbrauches auf Eiweiß einerseits und auf Fett und Kohlehydrat andererseits entfällt, so ergibt sich, daß vor der Thyradenfütterung bei einem Kalorienbedarf von 5,14 Kalorien in den fünf Versuchsstunden 14,6 % des Umsatzes von der Verbrennung von Eiweiß herrühren, am 9. Tag der Thyradenfütterung bei einem Kalorienbedarf von 6,34 Kalorien dagegen 25 %, also fast das Doppelte.

Die mit der zweiten Ratte angestellten »Nüchternversuche« ergeben dasselbe Resultat und seien daher nicht besonders mitgeteilt.

Bei Ratten führt demnach die Fütterung mit Thyraden zu einer Steigerung des Umsatzes, was ja auch Abelin und Cramer und M'Call beobachtet haben. Auf diese für Schilddrüsenzufuhr charakteristische Stoffwechselwirkung brauchen wir nicht näher einzugehen, da sie schon lange bekannt und von vielen Seiten beschrieben ist.

Wie hoch ist nun der Anteil der einzelnen Nahrungsstoffe an dieser Stoffwechselsteigerung? Werden Eiweiß, Kohlehydrat und Fett in gleichem Maß zu der erhöhten Verbrennung herangezogen? Die Antwort auf diese Frage gibt uns der respiratorische Quotient. Seine geringe Höhe deutet darauf hin, daß die Verbrennung des Zuckers nicht erhöht ist. Da auch — wenigstens in den ersten Tagen der Schilddrüsenfütterung — die N-Ausscheidung im Harn nicht ansteigt, müssen wir schließen, daß zunächst eine erhöhte Fettzersetzung stattfindet. Im weiteren Verlauf der Thyradenfütterung kommt es zu einer Steigerung des Harnstickstoffs, während gleichzeitig der respiratorische Quotient Werte von über 0,8 annimmt. Dies weist darauf hin, daß von jetzt ab auch das Eiweiß stärker beteiligt ist, nachdem die Fettdepots erschöpft sind.

Die Befunde stehen in völliger Übereinstimmung mit den Schilddrüsenfütterungsversuchen an Hunden von Schöndorff (7). Dieser bestimmte neben dem Gewicht die Stickstoff- und Wasserbilanz eines Hundes, der wochenlang unter konstanter Fütterung gehalten wurde, deren Kalorienwert bekannt war. Die anfänglich auftretende Steigerung der N-Ausscheidung im Harn war nach seiner Ansicht »durch

eine vermehrte Ausscheidung von Harnstoff und anderen N-haltigen Extraktivstoffen« bedingt. Da das im Stickstoffgleichgewicht befindliche Tier auf Schilddrüsenfütterung keine Steigerung der N-Ausscheidung zeigte, andererseits aber sein Körpergewicht beträchtlich abnahm, schloß Schöndorff, daß die von anderen Autoren bei Schilddrüsenfütterung festgestellte Steigerung der Oxydationen zunächst auf Kosten des Körperfettes stattfinde. Erst nachdem der Fettbestand auf ein gewisses Minimum herabgesunken war, wurde auch das Eiweiß angegriffen. F. Voit (8) dagegen fand ein paralleles Ansteigen der N-Ausfuhr im Harn mit der Steigerung der CO_2-Produktion. Beim Vergleich der Wirkung von Thyreoglandol auf die N-Ausscheidung normaler hungernder Hunde mit anderen vollwertigen Schilddrüsenpräparaten beobachtete Abelin (9) ein verschiedenes Verhalten zweier untersuchter Tiere: während der eine auf eine im Laufe von mehreren Tagen injizierte Menge von 60 ccm Thyreoglandol eine mächtige Steigerung der N-Ausfuhr zeigte, blieb bei dem anderen die doppelte Menge völlig wirkungslos. Zu dem gleichen Resultat führte Fütterung mit Borroughs Wellcome-Tabletten. Das Versagen der Wirkung auf die N-Ausscheidung muß unseres Erachtens nicht unbedingt als Wirkungslosigkeit überhaupt aufgefaßt werden, da ja ebenso gut die Umsatzsteigerung zunächst durch Fettverbrennung gedeckt werden konnte. Das gleiche könnte man für die sich widersprechenden Angaben bei normalen Menschen annehmen, bei denen einige Autoren, wie z. B. Dennig, Bürger, Anderson und Bergmann eine Erhöhung der N-Ausscheidung fanden, während Scholz, Zinn, Richter und Pfeiffer eine solche Steigerung vermißten (Magnus-Levy, Handbuch d. Path. d. Stoffw. von C. v. Noorden 1907, Bd. 2). Ebenso gut könnte allerdings eine individuell verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Schilddrüsensubstanzen bestehen, was ja auch von vielen Seiten angenommen wird.

Mit den Versuchen Cramers und M'Calls stimmen unsere Ergebnisse überein, was die Steigerung des Umsatzes betrifft, dagegen ergeben sich Unterschiede im Verlauf des respiratorischen Quotienten, bzw. eigentlich mehr in der Deutung desselben. Die Deutung der englischen Autoren geht aus von Untersuchungen von Cramer und Krause (10), die ergeben hatten, daß Fütterung mit Schilddrüse nach 2—3 Tagen zu einem vollkommenen Schwund des Leberglykogens führte, obgleich die Tiere (Ratten und Katzen) eine kohlehydratreiche Kost erhalten hatten. Glykosurie war nicht eingetreten und so ergaben sich für die Untersucher drei Möglichkeiten: entweder der Ausfall der glykogenbildenden Funktion der Leber war kompensiert

durch eine erhöhte Glykogenfixation in den Muskeln, oder das Schilddrüsenhormon hat einen direkten steigernden Einfluß auf die Kohlehydratverbrennung, oder die Kohlehydrate werden in Fett verwandelt und als solches abgelagert. Die letzte Möglichkeit glaubten die Verfasser ausschließen zu können, weil bei Schilddrüsenfütterung im Gegenteil das rasche Verschwinden des Fettes eine wohlbekannte Tatsache ist. Da ferner nach Untersuchungen Krauses (11) eine Vermehrung des Muskelglykogens bei Schilddrüsenfütterung ebenfalls nicht eintritt, blieb nach Ansicht der Verfasser nur noch die dritte Möglichkeit übrig, daß die Schilddrüsenfütterung eine direkte steigernde Wirkung auf die Kohlehydratoxydation ausübe. Nun ergibt sich aber aus unseren eigenen Versuchen, daß nicht die Kohlehydrat-, sondern die Fettverbrennung gesteigert ist, denn der respiratorische Quotient ist niedriger als in den Normalversuchen. Gegen die Auffassung von Cramer und M'Call spricht ferner, daß bei Hyperfunktion der Schilddrüse (Basedowsche Krankheit, und auch bei schilddrüsengefütterten Hunden) eher eine verminderte Toleranz für Kohlehydrate besteht, die zu der bekannten thyreogenen Glykosurie führt.

Wie eingangs erwähnt, deuten Cramer und M'Call die in ihren im »späteren« Stadium der Schilddrüsenfütterung auftretenden niedrigen respiratorischen Quotienten von etwa 0,80 etwas gezwungen in dem Sinne, daß »Eiweiß und Fett in Kohlehydrat umgewandelt und dann als solches verbrannt wird«. Von einer Umwandlung von Eiweiß in Fett kann aber kaum die Rede sein, da hierbei eine Vermehrung des Harnstickstoffes auftreten müßte, was — wenigstens in der ersten Zeit der Fütterung — nicht eintritt. Man müßte demnach nur das Fett als Kohlehydratbildner in Erwägung ziehen. Nach unserer Ansicht liegt es viel näher, einfach eine vermehrte Fettverbrennung anzunehmen. Das von Cramer und Krause nach Schilddrüsenfütterung beobachtete Verschwinden des Glykogens aus der Leber könnte so gedeutet werden, daß infolge der vermehrten Fettverbrennung Glykogen in Fett verwandelt und als solches verbrannt wird. Die Annahme wäre nicht von der Hand zu weisen, daß zwischen den Fett- und Glykogendepots ein gewisses Gleichgewicht bestünde. Wird unter dem Einfluß der Schilddrüsenfütterung viel Fett verbrannt, so verwandelt sich Glykogen in Fett. Die Fettverbrennung und die Umwandlung von Glykogen in Fett würde so lange dauern, bis die Depots an beiden Reservestoffen erschöpft sind, worauf auch das Eiweiß in erhöhtem Umfang zur Deckung des Bedarfs herangezogen wird.

Unsere Versuchsergebnisse bei Schilddrüsenfütterung decken sich somit völlig mit der wohl allgemein anerkannten Annahme, daß bei Hyperfunktion der Schilddrüse der Umsatz steigt unter hauptsächlicher Verbrennung von Fett.

IV. Einfluß der Thyreoidektomie.

Auch bei dem Einfluß der Thyreoidektomie unterscheiden Cramer und M'Call (a. a. O.) zwei Stadien: in der zweiten Woche nach der Operation tritt eine Herabsetzung des Gesamtumsatzes ein. Der respiratorische Quotient bleibt bei drei von den vier untersuchten Ratten länger hoch als in der Norm, bei der vierten fällt er schneller ab als in den vorher angestellten Normalversuchen. Die höheren respiratorischen Quotienten deuten die Verfasser in dem Sinne, »daß die relative Menge der verbrannten Kohlehydrate im Verhältnis zu der von Eiweiß und Fett größer ist als beim normalen Tier«. Im späteren Stadium, nach etwa 2 1/2 Wochen, steigt der Gesamtumsatz wieder an und der respiratorische Quotient sinkt auf normale Werte herab. Von einem Hypothyreoidismus könne man nur während der ersten zwei Wochen sprechen, da nach dieser Zeit durch einen kompensatorischen Mechanismus — ob Hypertrophie zurückgebliebener Schilddrüsenreste oder vikariierende Übernahme der Funktion durch andere endokrine Drüsen, lassen die Verfasser offen — der normale Zustand wieder hergestellt wird.

An eigenen Untersuchungen liegen im ganzen 15 Versuche an vier Ratten vor, die sämtlich eindeutig verliefen. Es genügt daher, die Versuche an einer Ratte kurz in Tabellenform (die Einteilung der Tabelle ist die gleiche, wie bei den oben mitgeteilten Versuchen) mitzuteilen (s. Tabelle 2).

Der Gesamtumsatz der Ratte in der Norm war in einem Vorversuch festgestellt auf 1450 mg O_2 in 5 Stunden. Der Erfolg der Thyreoidektomie zeigt sich zunächst in den ersten drei Wochen nach der Operation in einer Herabsetzung des O_2-Verbrauchs (1327 mg am 9. Tag p. op., 1377 mg am 12. Tag, 1314 mg am 19. Tag). Der respiratorische Quotient weist gegen die Norm sehr stark erhöhte Werte auf: er beträgt am 9. Tag in der 3. Stunde nach der Fütterung 1,14, am 12. Tag 1,10. Am 9. Tag bleibt er während der ganzen Versuchsperiode auf annähernd 1,0 stehen, am 12. Tag zeigt er einen langsamen Abfall, der niedrigste Wert aber, den er in der 7. Stunde erreicht, ist 0,88, also ein Wert, den sonst eine normale Ratte, z. B. in der 3. Stunde, aber niemals so spät nach der Fütterung aufwies. Am 19. Tag beginnt der Verlauf des respiratorischen Quotienten sich

Tabelle 2.

Ratte 1.

Thyreoidektomie am 12. I.

	Gewicht in g	1. Stunde			2. Stunde			3. Stunde			4. Stunde			5. Stunde			In 5 Stunden Gesamt-		Pro Kilo und Stunde	
		O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	O_2	CO_2
21. I. 9 Tage post oper. .	113	195	308	1,14	278	374	0,97	292	396	0,98	274	371	1,01	288	393	0,99	1327	1842	2,35	3,26
24. I. 12 Tage post oper. .	113	203	309	1,10	276	361	0,95	298	379	0,923	302	370	0,886	298	361	0,88	1377	1780	2,44	3,15
31. I. 19 Tage post oper. .	108	210	271	0,932	270	305	0,832	276	310	0,813	274	275	0,728	284	311	0,79	1314	1472	2,43	2,73
5. II. 24 Tage post oper. .	106	270	348	0,931	302	359	0,86	302	370	0,886	328	383	0,843	—	—	—	(1212) 1515	(1460) 1825	2,86	3,44
11. II. 30 Tage post oper. .	113	254	301	0,854	294	311	0,762	295	317	0,773	295	319	0,778	263	293	0,804	1401	1541	2,48	2,73

wieder mehr der Norm zu nähern, 24 Tage nach der Thyreoidektomie ist eher wieder eine leichte Erhöhung festzustellen, aber 30 Tage nach der Operation ist sein Verlauf wieder derselbe wie bei einem normalen Tier. Gleichzeitig mit dieser langsamen Rückkehr des respiratorischen Quotienten zur Norm hat sich der Gesamtumsatz der Ratte wieder auf annähernd normale Werte erhöht.

Die N-Ausscheidung im Urin, die bei einer anderen thyreoidektomierten Ratte 2 1/2 Wochen lang verfolgt wurde, ergab normale Zahlen von 0,13—0,15 g N pro Tag. Der Eiweißstoffwechsel wird also von der Thyreoidektomie nicht beeinflußt.

Bei einer weiteren Ratte wurde versucht, ob der hohe respiratorische Quotient durch Thyradenfütterung heruntergedrückt werden könne. Dies war in der Tat der Fall: es gelang durch tägliche Darreichung von 1 g Thyraden nach 3 Tagen den erhöhten respiratorischen Quotienten auf normale Werte zu bringen und zugleich den O_2-Verbrauch von 1440 auf 1490 mg in 5 Stunden zu heben.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuche zusammen, so sehen wir zunächst eine Herabsetzung des Stoffwechsels eintreten. Dies steht im Einklang mit den Versuchen Cramers und M'Calls und auch mit den klinischen Befunden an Menschen mit herabgesetzter Schilddrüsenfunktion (Myxödem). Bei Ratten ist dies aber kein dauernder Zustand; nach einiger Zeit — meistens 3—4 Wochen — steigt der O_2-Verbrauch wieder an und kehrt zu normalen Werten zurück. Auch die charakteristischen Veränderungen im Verlauf des respiratorischen Quotienten, auf die wir später eingehen werden, zeigen dasselbe Verhalten. Die Thyreoidektomie führt demnach bei Ratten nur vorübergehend zu dem Bild der Athyreosis, was ja auch Cramer und M'Call hervorheben. Bekannt ist ja, daß diese Tiere die Thyreo-Parathyreoidektomie sehr gut vertragen, und daß die Tetanie, wenn sie überhaupt auftritt, einen auffallend chronischen Verlauf zeigt (12). Wir selbst haben bei unseren operierten Tieren in ihrem Verhalten nichts Abnormes feststellen können. Auch eine Verminderung der spontanen Beweglichkeit, die man für eine Herabsetzung des Stoffwechsels verantwortlich machen könnte, war nicht bemerkbar.

Das Ansteigen des Stoffwechsels zur Norm 3—4 Wochen nach der Operation könnte man vielleicht darauf zurückführen, daß andere endokrine Drüsen nach einiger Zeit die Funktion der Schilddrüse mit übernehmen, da wir bei der Sektion unserer Tiere makroskopisch keine zurückgebliebenen Schilddrüsenreste feststellen konnten. Man könnte dabei an die Hypophyse denken, die bei Hunden, die die

Entfernung der Schilddrüse lange überlebten, nicht selten das zwei- bis dreifache der normalen Größe beträgt (13).

Wie bereits oben erwähnt, zeigt auch der Verlauf des respiratorischen Quotienten charakteristische Veränderungen nach Thyreoidektomie, und zwar gehen dieselben der Herabsetzung des O_2-Verbrauchs parallel: in der ersten Zeit nach der Operation im Stadium der Verminderung des Umsatzes sehen wir eine starke Erhöhung des respiratorischen Quotienten, mit der Rückkehr des Stoffwechsels zur Norm nimmt auch der respiratorische Quotient wieder normale Werte an. Wir müssen also schließen, daß beide Vorgänge charakteristisch für den Ausfall der Schilddrüsenfunktion sind.

Die Erhöhung des respiratorischen Quotienten weist darauf hin, daß die Verbrennung der Kohlehydrate gesteigert ist. Ein vermehrter Eiweißzerfall findet nicht statt, denn die N-Zahlen im Urin sind die gleichen wie vor der Thyreoidektomie. Die Herabsetzung des Stoffwechsels ist nicht so erheblich, daß bei gleichbleibender N-Ausfuhr prozentual ein größerer Teil Eiweiß auf den Gesamtkalorienbedarf entfiele.

Worauf ist nun diese Erhöhung der Kohlehydratoxydation zurückzuführen? Es bestehen drei Möglichkeiten; erstens kann es sich um eine primäre Steigerung der Verbrennung der im Futter vorhandenen Kohlehydrate handeln, oder die Fixation der Kohlehydrate als Glykogen in der Leber ist gestört, die Kohlehydrate werden nicht zu Glykogen synthetisiert und fallen zum Teil vermehrter Verbrennung anheim, zum Teil erscheinen sie im Harn, oder als letzte Möglichkeit wäre an eine verstärkte Mobilisierung des Leberglykogens zu denken, wobei ebenfalls Zucker im Harn erscheinen müßte. Gegen die beiden letzten Annahmen spricht, daß wir bei unseren Ratten niemals Zucker im Harn nachweisen konnten und daß überhaupt bei thyreoidektomierten Tieren keine Neigung zu Glykosurie besteht. So geht aus Versuchen R. Hirschs (14, 15) an thyreoidektomierten Hunden hervor, daß erst Zucker in den Harn ausgeschieden wird, wenn die Tiere die Symptome der beginnenden Tetanie zeigen. Durch Nebenschilddrüsen vor der Tetanie geschützte Tiere weisen eher eine Erhöhung der Toleranz auf. Ebenso zeigten Eppinger, Falta und Rudinger (16), daß nach reiner Thyreoidektomie niemals Zucker im Harn auftritt und die Verfütterung selbst sehr großer Zuckermengen ohne Glykosurie vertragen wird. Eine Störung der Glykogenfixation in der Leber ist ebenfalls nicht anzunehmen, denn Cramer und M'Call (a. a. O.) haben festgestellt, daß das Leberglykogen nach Thyreoidektomie nicht niedriger ist als in der Norm. Die Möglichkeit einer Störung der Glykogenfixation und die einer verstärkten Zuckermobilisierung

können wir daher wohl ausschließen. Am wahrscheinlichsten ist unseres Erachtens eine primäre Steigerung der Oxydation der Kohlehydrate als Folge der Schilddrüsenentfernung.

Anders deuten Cramer und M'Call ihre Resultate. Am Schlusse ihrer Arbeit fassen sie die Ergebnisse folgendermaßen zusammen: »Bei Ratten bewirkt die Entfernung der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen keine schweren Veränderungen des Stoffwechsels. Zuerst tritt eine Herabsetzung des gesamten Stoffwechsels ein, welcher später ein kompensatorischer Anstieg folgt. Die Kurven der CO_2-Ausscheidung und der O_2-Aufnahme sowie der respiratorische Quotient unterscheiden sich in keinem wesentlichen Punkt von denen bei normalen Tieren.« Bezüglich der Herabsetzung des Stoffwechsels haben wir ihre Resultate bestätigen können. Beim Verlauf des respiratorischen Quotienten haben wir bei genauerer Betrachtung zwar die gleichen Höhen desselben erhalten, doch weicht unsere Erklärung von der ihrigen ab. Wie im Eingang der Arbeit erwähnt, zeigen schon die Normalversuche Cramers und M'Calls einen höheren Verlauf des respiratorischen Quotienten als die unserigen. Die Folge davon ist, daß den englischen Forschern eine weitere Erhöhung des respiratorischen Quotienten nicht sehr auffallen konnte, da sie gewissermaßen von einem höheren Nullpunkt der Kurve ausgingen. In unseren Versuchen kam jedoch die Steigerung des respiratorischen Quotienten viel deutlicher zum Augenschein, da wir in der Norm niedrigere Werte als die englischen Autoren erhalten hatten.

Zusammenfassung von III. und IV.

Überblicken wir nochmals den Einfluß von Schilddrüsenfütterung und Thyreoidektomie und vergleichen wir unsere Resultate mit denen von Cramer und M'Call, so ergibt sich Folgendes: Unsere Versuche deuten darauf hin, daß bei Thyradenfütterung eine vermehrte Fettzersetzung stattfindet, bei schilddrüsenlosen Tieren dagegen eine vermehrte Oxydation der Kohlehydrate. Cramer und M'Call dagegen schließen aus ihren Versuchen bei Schilddrüsenfütterung auf eine starke Erhöhung der Kohlehydratverbrennung, bei schilddrüsenlosen Tieren dagegen auf eine geringe Erhöhung. Wir können ihrer Deutung nicht zustimmen und finden bei genauer Betrachtung der von ihnen beigegebenen Kurven unsere Deutung auch für ihre Versuche wahrscheinlicher. A priori ist es auch nicht anzunehmen, daß Schilddrüsenfütterung und Athyreosis, abgesehen von der Änderung des Gesamtumsatzes, zu den gleichen Änderungen im inneren Getriebe des Stoffwechsels führen sollten.

Eine Brücke für das Verständnis der Vorgänge ließe sich vielleicht in der Annahme finden, daß Schilddrüsenfütterung und Thyreoidektomie ihren Einfluß auf den Stoffwechsel über die Leber ausübten. Wie oben erwähnt, haben Cramer und Krause (a. a. O.) festgestellt, daß bei Schilddrüsenfütterung die Leber glykogenfrei ist, bei schilddrüsenlosen Ratten dagegen normale Mengen in ihr gefunden werden. Die Ursache dieser Erscheinung könnte man in einer unter der Einwirkung von Schilddrüsenstoffen verringerten oder aufgehobenen Fixation des Glygokens suchen. Viele Autoren vertreten die Ansicht, daß der Zucker, der in der Nahrung dem Organismus angeboten wird, erst zu Glykogen aufgebaut werden muß, um für die Verbrennung im Körper geeignet zu werden (17). Bei Annahme dieser Hypothese wäre der Vorgang bei der Schilddrüsenfütterung folgender: Die Fixation des der Ratte mit der Nahrung dargebotenen Kohlehydrates zu Glykogen ist erschwert, da diese Fähigkeit der Leber verändert ist. Der Zucker muß also länger als in der Norm im Blut kreisen, da er, solange er nicht über die Glykogenstufe gegangen ist, nicht verbrannt werden kann. Die Folge hiervon wäre der niedrige respiratorische Quotient. In Analogie hierzu würden die Versuche Bangs an Hungerkaninchen (18) stehen, bei welchen ja auch die Hyperglykämie nach intravenöser Traubenzuckerinfusion von längerer Dauer und größerer absoluter Höhe ist als bei gutgenährten Tieren, wobei angenommen wird, daß die Eigenschaft der Leber, Zucker als Glykogen zu fixieren, verändert ist, da dieselbe nur geringe Mengen enthielt (19). Daß die Glykogenbildung nicht völlig erloschen ist, geht aus Versuchen von E. Freund und Popper (20) hervor, die bei Hungerhunden in einem Teil ihrer Fälle neugebildetes Glykogen vorfanden, bei anderen allerdings keines.

Zur Begründung unserer Annahme könnte man auch Versuche von Tögel, Brezina und Durig (21) heranziehen. Sie untersuchten die kohlehydratsparende Wirkung des Alkohols. Die Versuchsperson stand unter sehr kohlehydratreicher Kost; es war also eine gute Füllung der Glykogendepots anzunehmen. Jeweils zu Beginn des Versuches wurden 100 g Dextrose verabreicht und hierauf CO_2 und O_2 mittels der Zuntzschen Methode bestimmt und daraus der respiratorische Quotient berechnet. Eine halbe Stunde nach der Zuckereinnahme stieg der respiratorische Quotient und erreichte nach etwa 2 Stunden den Wert von 1,0. Hatte nun die Versuchsperson am Tage vor dem Versuch, entgegen der sonstigen Anordnung, angestrengte Muskelarbeit (Turnen) verrichtet, so stieg der respiratorische Quotient nicht so hoch an. Die Verfasser zogen hieraus den Schluß,

daß wegen reichlicherer Ablagerung von Glykogen im ganzen weniger Traubenzucker verbrannt wurde.

Bei den thyreoidektomierten Ratten wäre das Gegenteil der Fall: Das Glykogendepot der Leber ist gut gefüllt, der der Leber zuströmende Zucker wird sofort zu Glykogen aufgebaut und gleichzeitig — wir müssen ja annehmen, daß zwischen Glykogenbildung und Abbau in Glykose ein Gleichgewicht besteht — wird von der Leber Glykogen bzw. Glykose ins Blut abgegeben und sofort verbrannt, worauf der hohe respiratorische Quotient zurückzuführen ist. Auch hierfür wären die Bangschen Versuche anzuführen, die bei wohlgenährten Kaninchen bei Traubenzuckerinfusionen eine nur kurze und verhältnismäßig niedrige Hyperglykämie ergaben (s. oben), und die ebenfalls oben zitierten Versuche von Tögel, Brezina und Durig, die bei wohlgefülltem Glykogendepot ein sofortiges Ansteigen des respiratorischen Quotienten auf 1,0 erhielten. Sehr gut vereinbar mit unserer Auffassung ist die Neigung zur Glykosurie bei Hyperthyreoidismus und die Erhöhung der Toleranz für Zucker bei Hypobzw. Athyreosis.

V. Einfluß der chronischen Morphinzufuhr.

An älteren Untersuchungen über die Wirkung des Morphins auf den Stoffwechsel liegen die Arbeiten von v. Boeck (22) sowie v. Boeck und Bauer (23) vor. Die Versuche, die an Hunden und Katzen ausgeführt sind, betreffen den Einfluß ein- oder mehrmaliger kleiner Dosen von Morphin, die direkt vor dem Versuch injiziert wurden. Sie beobachteten geringen N-Ansatz und bei Hunden eine Herabsetzung der CO_2-Produktion und O_2-Aufnahme, bei Katzen eine Steigerung beider. Dies läßt sich durch den bei diesen Tierarten verschiedenen Effekt (bei Hunden Narkose, bei Katzen Erregung) ungezwungen erklären. Von Interesse für unsere später zu entwickelnde Auffassung ist eine von ihnen am Tage nach der Morphininjektion beobachtete Steigerung der CO_2-Ausscheidung, die die Verfasser so zu erklären suchen, daß »nach der Morphinnarkose auf die Verminderung der Erregbarkeit bei der Herstellung zur Norm vorher eine Steigerung der Erregbarkeit der Zentralorgane und der Nerven über die Norm folge«.

Nach H. Freund (24) geht die Wirkung von Morphin auf Wärmeregulation und Eiweißumsatz parallel: kleine Dosen von Morphin, die kaum zu einer Herabsetzung der Körpertemperatur führen, bedingen eher eine Verminderung der N-Ausfuhr, während große Dosen

mit mehrstündiger Untertemperatur eine erhebliche Steigerung des Eiweißumsatzes hervorrufen.

Den Effekt chronischer Morphinzufuhr auf die Stickstoffausscheidung hat neuerdings Schübel (25) an Hunden studiert. Er fand während der Gewöhnung an das Gift eine positive N-Bilanz. Den Gasstoffwechsel hat er nicht untersucht.

Wir selbst haben den Einfluß der chronischen Morphinzufuhr an insgesamt 8 Ratten in 22 Versuchen untersucht. Die Hälfte dieser Tiere befand sich in konstanter Fütterung, während die vier anderen wechselnde Kost erhielten und jeweils in nüchternem Zustand mindestens 12 Stunden nach der letzten Fütterung in Versuch kamen. Die Morphinimmunisierung wurde nach den Angaben Rübsamens (26) mit langsam ansteigenden Dosen vorgenommen. Begonnen wurde mit einer Dosis von etwa 10 mg pro 100 g, auf der Höhe der Immunisierung wurden täglich 60—100 mg Morphin. hydrochlor. pro 100 g Ratte injiziert. Besonders in den ersten 8 Tagen der Immunisierung war die Freßlust sehr vermindert, die Tiere verzehrten oft kaum die Hälfte der ihnen gebotenen Brot-Milch-Ration. Sonst verhielten sich die Tiere, wenn sie einmal an Morphin gewöhnt waren, auch auf hohe Dosen hin bereits nach 1—2 Stunden wieder völlig normal. Die Rückenhaut, unter die die Injektionen vorgenommen wurden, wurde trocken und spröde und verlor stellenweise die Haare.

Zunächst sei über die an vier Ratten während der Immunisierung in nüchternem Zustand angestellten Versuche berichtet. Es handelt sich um junge, noch im Wachstum begriffene Tiere. Am 18. VI. war mit den Morphininjektionen begonnen worden. Die Tiere nahmen bis Anfang Juli, wo ihr Stoffwechsel in zweistündigen Versuchen untersucht wurde, alle um 15—20% an Gewicht zu, ein Zeichen dafür, daß sie in ihrem Wachstum nicht wesentlich durch die chronische Morphinzufuhr gehemmt wurden.

Die Resultate seien kurz in Tabellenform mitgeteilt:

Beginn der Morphinimmunisierung am 18. VI. 1920.

Nr. der Ratte	Datum des Versuchstags	Gewicht in g	In 2 Stunden			Pro Kilo und Stunde	
			O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2
1. Ratte	2. VII.	86	308	314	0,731	2,61	2,60
	13. VII.	96	580	674	0,84	3,02	3,51
Letzte Injektion am 14. VII.	16. VII.	92	582	606	0,753	3,17	3,30
	20. VII.	86	579	603	0,753	3,36	3,51

Nr. der Ratte	Datum des Versuchstags	Gewicht in g	In 2 Stunden			Pro Kilo und Stunde	
			O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2
2. Ratte	5. VII.	86	396	362	0,66	2,31	2,06
	9. VII.	90	457	506	0,817	2,49	2,81
3. Ratte	6. VII.	80	359	363	0,731	2.25	2,27
	10. VII.	80	603	679	0,82	3,95	4,28
4. Ratte	7. VII.	73	317	339	0,774	2,17	2,32
Letzte Injektion am 12. VII.	16. VII.	67	495	514	0,75	3,7	3,86

Der Gesamtumsatz ist bei allen vier Tieren an den jeweils ersten Versuchstagen (vielleicht mit Ausnahme der ersten) etwas herabgesetzt: 2,61, 2,31, 2,25 und 2,17 g O_2 pro Kilo und Stunde. Normale, im Wachstum begriffene junge Ratten haben ungefähr einen Umsatz von 2,6—2,8 g O_2. Die zur Zeit dieser ersten Versuche den Tieren täglich injizierte Morphinmenge betrug 40—50 mg pro 100 g Ratte. Der respiratorische Quotient hat um diese Zeit noch keine Änderung erfahren. Anders etwa 8 Tage später! Indessen war die tägliche Morphindosis auf 80—100 mg pro 100 g Tier gesteigert worden. Nun fand sich der Umsatz gegen die Norm beträchtlich erhöht, und der respiratorische Quotient wies Werte von 0,817—0,84 auf, also eine erhebliche Steigerung. Nach Aussetzen der Injektionen (Ratte I und IV) blieb der Umsatz noch stark erhöht, während der respiratorische Quotient wieder zur Norm zurückkehrte.

Zu den gleichen Ergebnissen führten Versuche an mit Brot und Milch gefütterten Ratten, die in gleicher Weise wie die in den früher angeführten Versuchen in 5-Stundenperioden untersucht wurden:

Ratte I hatte vor der Morphinimmunisierung bei einem Gewicht von 140 g einen O_2-Verbrauch von 1541 mg (2,2 g O_2 pro Kilo und Stunde). Nach 10 Tagen Morphinzufuhr (Steigerung während dieser Zeit von 20 auf 40 mg pro die) ist der Umsatz noch der gleiche. Das Gewicht hatte allerdings um 13 g abgenommen, so daß bei Berechnung auf Kilo und Stunde eine Erhöhung festzustellen wäre. Nach weiteren 5 Tagen (inzwischen Erhöhung der Morphindosis auf 60 mg) ist der Umsatz bedeutend gefallen, auf 1204 mg O_2 in 5 Stunden. Der respiratorische Quotient zeigt sehr charakteristische Veränderungen: während er in der Norm in der 3. Stunde nach der Fütterung einen Wert von 0,824 aufgewiesen hatte, beträgt er nach 10tägiger Morphinzufuhr 0,917, nach weiteren 5 Tagen sogar 1,06. Auch die Werte der folgenden Versuchsstunden zeigen eine beträchtliche Er-

	Gewicht in g	1. Stunde			2. Stunde			3. Stunde			4. Stunde			5. Stunde			In 5 Stunden Gesamt-		Pro Kilo und Stunde		Erreichte Dosis in mg
		O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	R. Q.	O_2	CO_2	O_2	CO_2	
Ratte 1. 16. IV. (normal)	140	299	341	0,824	299	331	0,795	312	334	0,775	312	334	0,775	319	331	0,749	1541	1671	2,2	2,39	—
Beginn der Morphininjektion am 18. VI. Versuch am 28. VI. . . .	127	292	369	0,917	310	391	0,912	330	377	0,827	310	350	0,816	293	328	0,810	1535	1815	2,42	2,86	40
Versuch am 2.VII.	123	246	361	1,06	251	345	0,994	247	323	0,942	226	280	0,899	234	278	0,860	1204	1587	1,96	2,52	60
Ratte 2. Beginn der Morphininjektion am 1.VI. Versuch am 20. VI.	121	246	336	0,99	246	304	0,895	258	317	0,891	279	326	0,846	239	278	0,844	1268	1561	2,1	2,58	40
Versuch am 3.VII.	105	237	334	1,02	259	328	0,917	279	334	0,867	270	332	0,89	275	328	0,86	1320	1656	2,51	3,15	80

höhung gegen die Norm. Die höchsten Zahlen finden wir nach 15tägiger Morphinbehandlung.

Analog den Verhältnissen bei dieser Ratte sehen wir bei der zweiten, in der Tabelle angeführten am 20. Tag der Morphinzufuhr (40 mg täglich) einen sehr hohen respiratorischen Quotienten bei einem Umsatz von 1268 mg O_2 (2,1 g O_2 pro Kilo und Stunde), also Erniedrigung des Stoffwechsels, und am 33. Tag ebenfalls einen hohen respiratorischen Quotienten mit inzwischen trotz 16 g Gewichtsabnahme erhöhten Umsatz von 1320 mg (2,51 g O_2 pro Kilo und Stunde). Wie bei den vier nüchtern untersuchten Ratten führt also die chronische Morphinzufuhr zunächst zu einer Erniedrigung des Stoffwechsels, die nach 3—4 Wochen in eine Erhöhung übergeht.

Die im Harn bei einer anderen Ratte untersuchte N-Ausscheidung zeigte während der ersten 10 Tage der chronischen Morphinzufuhr keine Erhöhung, trotzdem der respiratorische Quotient bereits hohe Werte angenommen hatte. Von da an war ein gewisses Schwanken der N-Werte festzustellen, die bald eine Erhöhung um etwa 50%, bald wieder ein Abfallen zu normalen Werten erkennen ließen. Auf die Deutung dieses eigentümlichen Verhaltens will ich erst später, bei den Versuchen über die Morphinempfindlichkeit eingehen.

Wir können bei der Betrachtung der Resultate dieser und aller anderen Versuche übereinstimmend drei Befunde feststellen:

1. Eine Herabsetzung des Stoffwechsels, die sich nicht ohne weiteres erklären läßt. In Betracht käme für die Deutung die narkotische Wirkung des Morphins und eine Änderung des ganzen Verhaltens der Tiere im Sinne einer verminderten spontanen Beweglichkeit. Für beides ist keinerlei Anhaltspunkt vorhanden, denn, wie oben erwähnt, haben wir es stets unterlassen, am Versuchstag selbst eine Injektion vorzunehmen, um nicht durch die akute narkotische Wirkung unsere Ergebnisse zu trüben. Eine Nachwirkung an dem der Injektion folgenden Tag dürfte aber ausgeschlossen sein, da die Tiere beim Beginn der chronischen Morphinzufuhr sich etwa nach 10—12 Stunden, im weiteren Verlauf der Gewöhnung sogar schon nach 1—2 Stunden erholt hatten. An den Versuchstagen machten unsere Ratten einen ganz normalen Eindruck und waren von gewöhnlichen Tieren in ihrem Verhalten in keiner Weise zu unterscheiden. Das Gewicht blieb während der Morphinimmunisierung lange Zeit gleich, bei manchen (junge, wachsende Ratten) nahm es sogar etwas zu, bei einigen ausgewachsenen Tieren war eine geringe Abnahme festzustellen.

2. Im Endstadium der Morphinimmunisierung — meistens nach etwa 4 Wochen — trat plötzlich ein rapider Gewichtssturz ein, die Tiere wurden kachektisch und zu gleicher Zeit stieg der Stoffwechsel ganz erheblich über die Norm.

3. Beide Wirkungen weisen darauf hin, daß die chronische Morphinzufuhr in irgendeiner Weise in den Stoffwechselmechanismus eingreift. Dies ergibt sich auch aus der Beobachtung des respiratorischen Quotienten. Er ist im Vergleich zur Norm stark erhöht. Es läßt sich also der gleiche Befund feststellen wie bei den thyreoidektomierten Tieren. Auch hier erheben sich wieder dieselben Fragen: primäre Steigerung der Kohlehydratverbrennung, gestörte Glykogenbildung oder verstärkte Mobilisierung des Glykogens. Als weitere Möglichkeit wäre eine vermehrte CO_2-Ausscheidung (als Folge einer CO_2-Retention durch die narkotische Wirkung des Morphins) an dem der Injektion folgenden Tage zu diskutieren. Betrachten wir zunächst diese letzte Möglichkeit, so erscheint sie uns nicht geeignet, den hohen respiratorischen Quotienten zu erklären. Träfe dieselbe zu, so müßte man besonders in der ersten Zeit der Morphingewöhnung, d. h. schon nach den ersten Injektionen, einen besonders hohen respiratorischen Quotienten erwarten, da die Erholung von der akuten Morphinvergiftung mit dem Grad der Gewöhnung immer schneller von statten geht, womit eine immer kürzere CO_2-Retention verbunden wäre. Aber gerade das Gegenteil ist der Fall: je weiter die Morphinimmunisierung vorgeschritten ist, um so höhere respiratorische Quotienten werden beobachtet.

Wie verhält es sich nun mit der gestörten Glykogenfixation und der verstärkten Mobilisierung des Glykogens? Gehen wir wieder von der Vorstellung aus, daß der Zucker für die Verbrennung im Organismus nicht geeignet ist, wenn er nicht von Glykogen herrührt, so ist eine Störung der Glykogenfixation nicht wahrscheinlich, denn dann dürfte der respiratorische Quotient nicht hoch sein, da das dem Organismus angebotene Kohlehydrat dann nur schwer verbrannt werden könnte. Die Möglichkeit einer verstärkten Mobilisierung erscheint zunächst sehr plausibel, da ja nach Morphin oft Glykosurie beobachtet wird. Bei genauerer Überlegung wird aber auch diese Annahme hinfällig: Aus Versuchen Luzzatos (27) an Hunden und Kaninchen geht hervor, daß erstens stark toxische Morphindosen angewandt werden müssen, um eine Glykosurie zu erzeugen, wobei gleichzeitig ein ganz erheblicher Eiweißzerfall stattfindet. Ferner handelt es sich nur um eine vorübergehende Erscheinung, die mit dem Aufhören der Morphinwirkung verschwindet, und drittens, was für uns das Wichtigste ist,

es gelingt durch vorsichtige Gewöhnung an Morphin das Auftreten der Glykosurie völlig zu verhindern. Wie oben erwähnt, haben wir an den Versuchstagen selbst keine Injektionen vorgenommen. Daß aber an dem der Injektion folgenden Tage das Morphin noch zuckermobilisierend wirken sollte, ist höchst unwahrscheinlich und nach Luzzatos Versuchen auszuschließen. Außerdem haben wir stets mit geringen Dosen bei der Immunisierung begonnen und hierbei keine Glykosurie beobachtet, was wiederum mit Luzzatos Versuchen in Einklang steht. Es spricht somit alles dagegen, daß der hohe respiratorische Quotient durch verstärkte Zuckermobilisierung zu erklären wäre. Vielmehr müssen wir annehmen, daß es sich um eine primäre Steigerung in der Verbrennung der Kohlehydrate handelt.

VI. Chronische Morphinzufuhr wirkt wie Thyreoidektomie.

Vergleichen wir die Wirkung der chronischen Morphinzufuhr mit der von Thyradenfütterung und Thyreoidektomie, so ergibt sich, daß die längere Zeit durchgeführte Morphinbehandlung auf den Stoffwechsel der Ratten im gleichen Sinne einwirkt wie die Entfernung der Schilddrüse. In beiden Fällen tritt eine Herabsetzung des Stoffwechsels auf, die wir ebenso in beiden Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine primäre Steigerung der Oxydation der Kohlehydrate zurückführen konnten.

Es fragte sich nun, ob auch noch in anderer Beziehung Thyreoidektomie und längere Zeit fortgesetzte Morphindarreichung im gleichen Sinne wirken.

Wir haben oben Versuche an thyreoidektomierten Ratten erwähnt, in denen der hohe respiratorische Quotient durch Thyradenfütterung herabgedrückt und der Gesamtstoffwechsel gehoben wurde. Wenn es nun gelingt, auch bei morphingewöhnten Tieren durch Thyraden dasselbe zu erreichen, so wäre eine weitere Analogie gefunden. Dies war in der Tat der Fall:

Der respiratorische Quotient der betreffenden Ratte war am 12. Tage der Morphinzufuhr in den 5 Versuchsstunden 1,04, 0,984, 0,98, 0,87 und 0,80 gewesen. Bei gleichbleibender Dosis des täglich injizierten Morphins wurde 3 Tage lang täglich 2 g Thyraden verfüttert. Daraufhin war am 4. Tag der Verlauf des respiratorischen Quotienten erheblich niedriger: 0,904, 0,803 und 0,758 in den ersten 3 Versuchsstunden. Trotz starker Gewichtsabnahme (22 g in 4 Tagen seit Beginn der Thyradenfütterung) war auch der Gesamtumsatz gestiegen. In je 3 Stunden vor der Morphinzufuhr 880 mg O_2, am

12. Tage der Morphinimmunisierung 779 mg, nach 3 Tagen Thyradenfütterung plus Morphin 813 mg. Bei Berechnung auf Kilo und Stunde wäre der Ausschlag bei 22 g Gewichtsverlust natürlich erheblich größer.

Zweitens war die Empfindlichkeit gegen O_2-Mangel zu prüfen.

VII. Empfindlichkeit gegen O_2-Mangel.

Aus Versuchen der Asherschen Schule (28, 29, 30) geht hervor, daß schilddrüsengefütterte Ratten eine äußerst gesteigerte Empfindlichkeit gegen O_2-Mangel aufweisen, schilddrüsenlose dagegen den O_2-Mangel verhältnismäßig sehr gut vertragen. Wenn sich nun chronisch mit Morphin behandelte Ratten gleich thyreoidektomierten Tieren verhielten, so war eine weitere Stütze gewonnen. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie die von Rippstein (a. a. O.) angegebene. Es wurden jeweils zwei Ratten — eine thyreoidektomierte oder mit Morphin behandelte und eine normale — unter die Glasglocke gebracht und dann langsam der Unterdruck erzeugt. Um subjektive Fehler auszuschalten, wurde immer eines der Tiere durch einen Farbenfleck gekennzeichnet; die Beurteilung der Schwere der Symptome wurde neutralen Beobachtern überlassen, die nicht wußten, welche der beiden Ratten mit Farbe gezeichnet war. Die Befunde Ashers konnten in vollem Umfang bestätigt werden. Thyradengefütterte Tiere gingen bereits bei einem Druck zugrunde, bei dem normale noch verhältnismäßig leichte Symptome boten. Umgekehrt waren thyreoidektomierte Tiere deutlich von normalen zu unterscheiden. Charakteristisch war allerdings hauptsächlich das Endstadium bei einem Druck von 350—300 mm Hg. Bei höheren Drucken während der ersten 5 Minuten des Versuches war das Verhalten der Tiere oft wechselnd. Sie saßen öfters anscheinend stark mitgenommen da, um kurz darauf wieder lebhaft umherzulaufen und nach einem Ausweg zu suchen. Dagegen war bei den niederen Drucken der Unterschied zwischen normalen und thyreoidektomierten oder morphinimmunen Tieren unverkennbar.

Zur Illustration diene folgendes abgekürztes Protokoll:

1. VII. Morphinratte, 143 g Gewicht. Am 18. VI. Beginn der Immunisierung. Tägliche Injektion von 80 mg. Am Versuchstage keine Injektion	Druck	Normale Ratte, 160 g Gewicht
Dyspnoe	450	Dyspnoe.
Dyspnoe, sitzt in normaler Haltung .	380	Sehr starke Dyspnoe, liegt flach auf dem Bauch.

1. VII. Morphinratte, 143 g Gewicht. Am 18. VI. Beginn der Immunisierung. Tägliche Injektion von 80 mg. Am Versuchstage keine Injektion	Druck	Normale Ratte, 160 g Gewicht
—	330	Ataktisch.
Noch spontane Bewegungen. Keine Ataxie	305	Schnappende Atmung, moribund.
	Druck zur Norm	
Sofortige Erholung	—	Krämpfe, dann allmähliche Erholung.

Zum gleichen Ergebnis führten zwei weitere Vergleichsversuche an morphinimmunen und normalen Ratten.

Auch bezüglich ihrer Empfindlichkeit gegen O_2-Mangel verhalten sich also chronisch mit Morphin behandelte und thyreoidektomierte Ratten gleich.

VIII. Versuche über Morphinempfindlichkeit.

Es blieb nun noch übrig nachzuprüfen, ob bei thyreoidektomierten und thyradengefütterten Ratten eine Änderung der letalen Dosis von Morphin eintritt. Olds (31) konnte keine Erhöhung der Resistenz bei schilddrüsenlosen Ratten gegen Morphin feststellen, doch dürften seine, mit unseren Versuchen nicht übereinstimmenden Resultate darauf zurückzuführen sein, daß er die Prüfung bei fast allen Tieren (bei 23 Ratten 21 mal) mindestens 14 Tage nach der Operation vornahm, während wir Ratten verwendeten, die etwa 6—8 Tage vorher thyreoidektomiert waren. Unsere Versuche sind allerdings nicht zahlreich genug, um ein wirklich sicheres Urteil darüber abzugeben, ob tatsächlich durch Schilddrüsenentfernung eine Herabsetzung der Empfindlichkeit eintritt.

Zu bemerken ist hier noch, daß wir nur solche Tiere als an der Morphinvergiftung gestorben bezeichnen, die während der akuten Erscheinungen zugrunde gingen. Es wurde nämlich anfangs öfters beobachtet, daß manche Tiere, die sich nach etwa 12 Stunden anscheinend völlig erholt hatten, am nächsten oder übernächsten Tage plötzlich wieder schwere Symptome (Krämpfe) zeigten. Es stellte sich aber bald heraus, daß dies keine direkte Morphinwirkung war. Wir fanden nämlich bei der Sektion dieser Tiere regelmäßig eine

bis zum Platzen gefüllte Harnblase, so daß wir annehmen müssen, daß dieselben an einer Urämie infolge Sphinkterenkrampfes der Blase eingegangen sind. Durch diesen Befund werden auch die wechselnden N-Zahlen im Urin während der Morphingewöhnung verständlich, denn wir beobachteten fast immer bei Steigerung der Morphindosis zunächst ein Abfallen der N-Zahlen, die dann bei gleichbleibender Dosis wieder anstiegen. Durch eine Urinretention lassen sich diese wechselnden Zahlen ungezwungen erklären.

Wir lassen nun die Versuche in Tabellenform folgen.

Einmal injizierte Morphindosis in MoHCl pro 100 g Ratte in mg	Normale			Thyreoidektomierte			Thyradengefütterte		
	Zahl der injizierten Ratten	gestorben	lebend	Zahl der injizierten Ratten	gestorben	lebend	Zahl der injizierten Ratten	gestorben	lebend
40	2	0	2	0	0	0	2	2	0
50	5	1	4	3	0	3	2	2	0
60	4	1	3	2	0	2	—	—	—
100	4	2	2	3	1	2	—	—	—
120	4	3	1	5	2	3	—	—	—

Thyradengefütterte Tiere zeigen nach der Tabelle eine bedeutend erhöhte Empfindlichkeit; 40—50 mg wirken schon absolut tödlich, eine Dosis, die normale Ratten noch recht gut vertragen. Man sieht aber auch aus der Tabelle, daß bei normalen Ratten die individuelle Empfindlichkeit außerordentlich stark schwankt. Aus diesem Grunde wurden bei Vergleichen von normalen und schilddrüsenlosen Ratten immer Tiere von demselben Wurf und derselben Größe verwandt. Die schilddrüsenlosen Tiere zeigen eine leichte Herabminderung der Empfindlichkeit, die minimale letale Dosis beginnt bei ihnen erst etwa bei 100 mg, während von normalen bereits bei 50—60 mg einige der akuten Vergiftung erliegen. Die letale Dosis wird also nach oben verschoben.

Bezüglich der Schwere der Vergiftung hatten wir den Eindruck, als ob die schilddrüsenlosen Tiere im allgemeinen nicht so schwer vergiftet waren. Auch trat die Erholung im Durchschnitt schneller bei ihnen ein.

Ferner wurde noch geprüft, ob Ratten, die in ihrer Immunisierung gegen Morphin schon weit vorgeschritten waren und eine Dosis von 60—70 mg ohne stärkere Vergiftungserscheinungen vertrugen, das Morphin schlechter ertrügen, wenn auf der Höhe der Immunisierung

Thyraden verfüttert wurde: auch diese Annahme bestätigte sich; drei solcher Tiere gingen bereits nach dreitägiger Thyradenfütterung ein.

Es ergibt sich somit deutlich, daß die Empfindlichkeit gegen Morphin durch Schilddrüsenzufuhr gesteigert, durch Entfernung der Schilddrüse in geringem Maße vermindert wird.

Zusammenfassung.

Es haben sich somit eine Reihe von Analogien ergeben für den Stoffwechsel schilddrüsenloser und chronisch mit Morphin behandelter Ratten. Herabsetzung des Stoffwechsels, hoher respiratorischer Quotient, den wir in beiden Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine primäre Steigerung der Verbrennung der Kohlehydrate zurückführen konnten, ferner Herabdrücken des hohen respiratorischen Quotienten durch Thyradenfütterung und verminderte Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel.

Offenbar handelt es sich um den gleichen Mechanismus. Solange wir aber nicht wissen, in welcher Weise im einzelnen die Schilddrüse und der Schilddrüsenmangel in das Getriebe des Stoffwechsels, namentlich in das des intermediären eingreift, läßt sich nichts darüber aussagen, wie der Parallelismus zu erklären ist.

Ob zwischen dem Einfluß der Schilddrüsenlosigkeit und dem der chronischen Morphinzufuhr nur eine weitgehende Ähnlichkeit besteht oder ob man annehmen soll, daß die Wirkung des Morphins auf den Stoffwechsel über die Schilddrüse — im Sinne einer Hemmung ihrer Funktion — geht, möchten wir dahingestellt sein lassen.

Literatur.

1. Gottlieb, Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — 2. Reid Hunt und Seidell, Studies on Thyroid. Washington. Governement Printing Office 1909. — 3. Abelin, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 101, S. 197. — 4. Cramer und M'Call, Quart. Journ. of exp. Physiol. 1917, Vol. XI, Nr. 1. — 5. Dieselben, Ebenda 1918, Vol. XII, Nr. 1. — 6. E. Rohde, Zeitschr. für physiol. Chemie 1910, Bd. 68, S. 181. — 7. Schöndorff, Pflügers Archiv 1897, Bd. 67, S. 395. — 8. F. Voit, Zeitschr. für Biologie 1897, Bd. 35, S. 116. — 9. Abelin, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80, S. 259. — 10. Cramer und Krause, Proc. Roy. Soc. 1913, Bd. 86, S. 550. — 11. Krause, Unveröffentl. Unters., zitiert nach Cramer und M'Call, a. a. O. — 12. Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl., Bd. 1, S. 84. — 13. Derselbe, Ebenda S. 158. — 14. R. Hirsch, Zeitschr. für exp. Path. und Therapie 1906, Bd. 3, S. 393. — 15. Dieselbe, Ebenda 1908, Bd. 5, S. 233. — 16. Eppinger, Falta und Rudinger, Zeitschr. für klin. Med. 1908, Bd. 66, S. 1. — 17. Krehl, Pathol. Physiologie 1918, 9. Aufl., S. 202 und ff. — 18. Bang,

Der Blutzucker, Wiesbaden, S. 57. — 19. Derselbe, Ebenda S. 78. — 20. E. Freund und Popper, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 41, S. 56. — 21. Tögel, Brezina und Durig, Ebenda 1913, Bd. 50, S. 296. — 22. v. Boeck, Zeitschr. für Biologie 1871, Bd. 7, S. 418. — 23. v. Boeck und Bauer, Ebenda 1874, Bd. 10, S. 336. — 24. H. Freund, Archiv für exp. Pathol. und Pharm. 1920, Bd. 88, S. 216. — 25. Schübel, Ebenda 1920, Bd. 88, S. 1. — 26. Rübsamen, Ebenda 1908, Bd. 59, S. 227. — 27. Luzzatto, Ebenda 1905, Bd. 52, S. 95. — 28. Rippstein, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80, S. 163. — 29. Streuli, Ebenda 1918, Bd. 87, S. 359. — 30. Duran, Ebenda 1920, Bd. 106, S. 254. — 31. Olds, Amer. journ. of Physiol. 1910, Bd. 26, S. 354.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Über den Wirkungsmechanismus betäubender Gase, des Stickoxyduls und des Azetylens.

Von

Hermann Wieland.

(Mit 2 Kurven.)

Der erste, der sich mit der Pharmakologie des Stickoxyduls eingehend beschäftigt hat, Ludimar Hermann (15), kommt zu dem Ergebnis, daß die Elementarwirkungen des Stickoxyduls durchaus die eines indifferenten Gases sind; wodurch die Betäubung zustande kommt, erscheint ihm vollständig dunkel. Ein berühmter Versuch von Paul Bert (3, 4, 21) scheint die Erklärung zu geben: Stickoxydul mit einer Beimengung von 15% Sauerstoff ist unwirksam; das Gemisch wirkt aber betäubend, wenn man es unter höherem Druck einatmen läßt und dadurch den Teildruck des Stickoxyduls auf etwa 1 Atmosphäre bringt. Bert selbst hat meines Wissens keine Erklärung dieses Versuchs gegeben; im Zusammenhang mit seinen Narkosearbeiten ist aber die Deutung naheliegend — und sie scheint auch allgemein angenommen zu sein —, daß Stickoxydul ein sehr schwaches Narkotikum ist, das bei der Verdünnung mit Sauerstoff deshalb nicht wirkt, weil sein Teildruck unter den zur Erzielung der Narkose erforderlichen Wert herabgesetzt ist.

Wenn diese Erklärung zutrifft, dann mußte es möglich sein, die Wirkung des Stickoxyduls auch dadurch aufzuheben, daß man seinen Teildruck auf andere Weise, z. B. durch Verdünnung mit einem indifferenten Gas, erniedrigt. Ein derartiger Versuch läßt sich am Warmblüter nicht leicht, bequem dagegen beim Frosch ausführen, der in Wasserstoff- oder Stickstoffatmosphäre bekanntlich stundenlang beweglich bleibt (vgl. auch Versuch 95, S. 114).

Versuch 128.

(7. VI. 1921.)

Die Wirkung mit Wasserstoff verdünnten Stickoxyduls auf den Frosch.

Zwei Pulverflaschen mit gut passenden Glasstopfen werden genau bei der Hälfte ihres Inhalts mit einer Marke versehen. In der pneumatischen Wanne wird die eine Flasche zur Hälfte mit Sauerstoff, die andere mit Wasserstoff (aus arsenfreiem Zink entwickelt) gefüllt. Der Rest des Wassers wird aus beiden Flaschen durch unmittelbar dem Entwicklungsgefäß entnommenes, mit Natronlauge und Ferrosulfat gewaschenes Stickoxydul verdrängt. Dann läßt man in jeder Flasche einen kleinen Grasfrosch aufsteigen, verschließt und läßt die Flaschen umgekehrt, den Hals im Wasser, stehen.

a) Gemisch von Stickoxydul und Sauerstoff zu gleichen Teilen.

11^h 31′ a. m. Frosch eingebracht.

12^h 54′ p. m. Trotz vieler Bemühungen ist es nicht gelungen, das Tier — wenn auch für Augenblicke — in Rückenlage zu bringen; es verhält sich völlig wie ein normaler Frosch in Luft.

1^h 01′. Frosch herausgenommen; hüpft sofort weg.

b) Gemisch von Stickoxydul und Wasserstoff zu gleichen Teilen.

11^h 33′ a. m. Frosch eingebracht.

11^h 36′. Läßt sich in Rückenlage bringen.

11^h 41′. Dreht sich um, läßt sich aber sofort wieder auf den Rücken legen.

11^h 42′. Ebenso.

11^h 44′. »

11^h 47′. »

11^h 58′. Bis jetzt unverändert in Rückenlage; Atmung tief, schnappend.

12^h 01′ p. m. Dreht sich um, läßt sich leicht wieder in Rückenlage bringen.

12^h 05′. Ebenso.

12^h 09′. »

12^h 29′. Lag bis jetzt dauernd auf dem Rücken. Dreht sich um, läßt sich ohne Mühe wieder in Rückenlage bringen.

1^h 03′. Frosch dauernd unbeweglich in Rückenlage. Wird herausgenommen; liegt ohne Atmung und Reflexe da.

2^h 35′. Frosch wird noch in Rückenlage, aber gut atmend angetroffen. Bei leiser Berührung der Pfote dreht er sich um und erscheint nun völlig erholt.

Wie dieser Versuch zeigt, ist Stickoxydul unwirksam, wenn es mit Sauerstoff, stark wirksam dagegen, wenn es mit Wasserstoff verdünnt wird. Daß Stickoxydul durch Beimengung von Sauerstoff unwirksam wird, rührt also nicht von der Verminderung seines Teildrucks her; der Grund muß vielmehr darin zu suchen sein, daß die

Gegenwart reichlicher Mengen von Sauerstoff eine Betäubung nicht zustande kommen läßt[1]).

Diese Feststellung gibt zu denken: Die Narkotika der Alkohol-Chloroformgruppe, denen in den Lehrbüchern der Pharmakologie das Stickoxydul gewöhnlich angereiht wird, sind in ihrer Wirkungsstärke im allgemeinen unabhängig von der Gegenwart oder Abwesenheit des Sauerstoffs. Es erhebt sich nun die Frage, ob die Zuteilung dieses anorganischen Gases zu einer Gruppe aliphatischer Kohlenstoffverbindungen überhaupt eine innere Berechtigung hat, ob das Stickoxydul tatsächlich als ein Narkotikum aufgefaßt werden darf. Bei der Bestimmung des Begriffs »Narkotikum« folge ich Winterstein (33), der darunter einen Stoff versteht, der . . .: »einen Zustand allgemeiner Verminderung des Reaktionsvermögens der lebendigen Substanz . . . herbeizuführen vermag«. Echte Narkotika wirken also überall narkotisch, auch auf Lebewesen, die den Sauerstoff entbehren können (Literatur bei Winterstein 33). Wenn Stickoxydul ein echtes Narkotikum ist, so muß man demnach damit auch Anaerobier narkotisieren können; kommt aber — wie nach dem angeführten Versuch anzunehmen ist — beim Zustandekommen der Stickoxydulbetäubung dem Sauerstoffentzug eine entscheidende Bedeutung zu, dann war zu erwarten, daß das Gas anoxybiotische Prozesse unbeeinflußt läßt.

Versuche an Spulwürmern

(gemeinsam mit Gerhard Sliwka).

Ein geeignetes Objekt zur Prüfung dieser Frage ist der Spulwurm, weil er sich, wie Winterstein (32) in wichtigen Versuchen gezeigt hat, durch die Stoffe der Alkohol-Chloroformgruppe ohne Schwierigkeit narkotisieren läßt, und weil der Eintritt der Narkose bei diesem Tier ohne weiteres an dem Aufhören seiner lebhaften Bewegungen zu erkennen ist.

Das Tiermaterial verdanken wir teils der hiesigen Kinderklinik, teils dem Pathologischen Institut. Die Würmer wurden unmittelbar nach der Entleerung oder der Entnahme aus dem Darm in körperwarme Bungesche Lösung (s. unten) oder physiologische Kochsalzlösung gebracht und bis zum Versuch im Brutschrank bei 38—40° aufbewahrt. Für beweisend halten wir nur die Versuche, zu denen lebenskräftige, gut bewegliche Würmer verwendet worden waren.

In Vorversuchen konnten wir die auffällige Beobachtung Weinlands (31) bestätigen, daß der Spulwurm in CO_2-Atmosphäre besser

1) Die Frage, warum ein Stickoxydul-Sauerstoffgemisch unter erhöhtem Druck betäubend wirkt, kann hier noch nicht erörtert werden.

und länger beweglich bleibt als in Wasserstoff oder Luft. In diesen Versuchen lagen die Spulwürmer in der von Bunge (7, 8) vorgeschlagenen sodaalkalischen Kochsalzlösung (NaCl 1%, Na_2CO_3 0,1%). Die Überlegenheit der Kohlensäure könnte nun darauf beruhen, daß sie die starke Alkalinität der Bungeschen Lösung herabsetzt und dadurch dem Wurm bessere Lebensbedingungen schafft. Einige orientierende Versuche, in denen wir die Würmer in Glasschalen mit Salzlösungen verschiedenen Säuregrads zusammenbrachten, scheinen diese Annahme zu stützen. So waren die Würmer in einer mit Luft gesättigten Lösung von folgender Zusammensetzung

NaCl	8,5 g
$Na_2HPO_4 + 12 H_2O$	1,05 »
3n H_3PO_4	1,5 ccm
Wasser	1000 »

deutlich lebhafter beweglich und blieben länger am Leben als in Bungescher oder neutraler Kochsalzlösung. Diese Lösung ist erheblich saurer als die Bungesche. Eine Prüfung mit Indikatoren nach Sörensen ergab für:

Bungesche Lösung	pH = 10,1 — 11,1
Bungesche Lösung, 2 Stunden lang mit CO_2 durchströmt	pH = 5,0 — 6,8
Phosphatlösung	pH = 5,0 — 6,8

Die Azidität unserer Lösung ist also etwa dieselbe wie die einer mit CO_2 gesättigten Sodalösung nach Bunge. Für die meisten unserer Versuche haben wir weiterhin eine solche Phosphatlösung verwendet und dabei keinen Unterschied im Verhalten der Tiere feststellen können, ob nun CO_2 oder ein anderes Gas durch die Lösung strömte. Unsere Vermutung, daß das Optimum der Azidität für Ascaris erheblich höher liegt, als früher angenommen wurde, scheint in der Tat richtig zu sein; leider erlaubte uns die knappe Versorgung mit brauchbaren Würmern nicht, dieser interessanten Nebenfrage weiter nachzugehen.

Um die Erscheinungen bei der Narkose des Spulwurms kennen zu lernen, haben wir zunächst einen Versuch von Winterstein (32) wiederholt und die Wirkung des Äthylalkohols geprüft.

Versuch 1.

Narkose eines Spulwurms mit Äthylalkohol.

6^h 36′ a. m. Ein Spulwurm, Männchen, wird in ein körperwarmes Gemisch aus 200 ccm Phosphatlösung und 20 ccm absolutem Alkohol eingebracht.

6^h 38′. Bewegungen lebhafter.

6[h] 40′. Völlig bewegungslos.

6[h] 44′. In reine Phosphatlösung übertragen. Durchleitung von CO_2 in starkem Strom.

7[h] 05′. Bewegungen erkennbar.

7[h] 25′. Lebhaft beweglich wie zu Beginn des Versuchs.

Der anoxybiotische Spulwurm wird also durch ein typisches Narkotikum in genau derselben Weise beeinflußt wie ein auf Sauerstoffzufuhr angewiesenes Lebewesen.

Wirkung von Stickoxydul auf Spulwürmer.

Das Stickoxydul haben wir für die ersten Versuche einer Stahlflasche des Handels entnommen, später in der üblichen Weise durch Erhitzen von Ammonnitrat und Waschen des entbundenen Gases mit Eisenvitriol und Natronlauge, in einigen Fällen auch mit alkalischer Pyrogallollösung selbst bereitet. Das Gas wurde in einem Gasometer mit gesättigter Kochsalzlösung als Sperrflüssigkeit aufgefangen und daraus für die Versuche entnommen. Da der Rauminhalt unseres Behälters klein war (30 l), so wurde das Gas nie lange aufbewahrt; in Versuchen an Mäusen und Fröschen wurde stets eine rasch eintretende und vollständige Betäubung erzielt, ein Beweis, daß wir mit ziemlich reinem Gas arbeiteten.

Um die Wirkung des Stickoxyduls zu prüfen, wurden die Würmer, einzeln oder zu mehreren, in eine Pulverflasche von 1 l Inhalt gebracht, die durch einen gut passenden, doppelt durchbohrten Kork verschlossen war. Das Gas strömte durch ein bis in die Nähe des Flaschenbodens reichendes Glasrohr ein und entwich durch ein zweites, unmittelbar unter dem Stopfen endigendes. Die Flasche stand im Brutschrank und wurde vor dem Versuch zu etwa $^1/_3$ mit warmer Salzlösung (meist Phosphatlösung) gefüllt.

Versuch 2.

(17. XII. 1920.)

3 Spulwürmer, 2 Männchen und 1 Weibchen, werden 24 Stunden in Phosphatlösung unter Durchströmung mit CO_2 gehalten.

4[h] 30′ p. m. Alle Tiere in lebhafter Bewegung. Einleitung von Stickoxydul, erst in kräftigem Strom, dann langsamer, schließlich nur noch blasenweise.

5[h] 10′. Alle Tiere in lebhafter Bewegung. Das ausströmende Gas bringt einen glimmenden Holzspan sofort in lebhaften Brand.

5[h] 40′. Beweglichkeit so gut wie vorher.

6[h] 10′. Immer noch gut beweglich. Einleiten von CO_2.

6[h] 15′. Beweglichkeit wie vorher.

6[h] 35′. Desgleichen. Versuch abgebrochen.

Versuch 3.

2 Spulwürmer, 1 Weibchen und 1 Männchen, vor dem Versuch 2 Tage in Phosphatlösung unter CO_2-Atmosphäre.

7. XII. 1920. 4[h] 02′ p. m. Beide Tiere sehr gut beweglich.

4[h] 10′. Desgleichen. Stickoxydul eingeleitet.

4ʰ 25′. Beide Tiere in lebhafter Bewegung. Entflammungsprobe positiv. Bis jetzt 2 l Gas durchgeleitet.

5ʰ 10′. Beide Tiere lebhaft beweglich.

5ʰ 50′. Desgleichen. Stickoxydul wird über Nacht in langsamem Strom weiter durchgeleitet.

8. XII. 1920. 11ʰ 55′ a. m. Beide Tiere noch in Bewegung. Entflammungsprobe positiv. Versuch abgebrochen. Im ganzen sind 11 l Stickoxydul durchgeleitet worden.

Versuch 4.

3 Spulwürmer, 2 Männchen und 1 Weibchen, in Phosphatlösung; über Nacht in CO_2-Atmosphäre.

14. XII. 1920. 11ʰ 50′ a. m. Alle Tiere in lebhafter Bewegung. Stickoxydul durchgeleitet.

12ʰ 52′ p. m. Alle Tiere in lebhafter Bewegung. Entflammungsprobe positiv.

2ʰ 35′. Beweglichkeit wie vorher.

4ʰ 17′. Alle Tiere in Bewegung.

5ʰ 23′. Desgleichen.

6ʰ 17′. Alle Tiere in lebhafter Bewegung.

15. XII. 1920. 11ʰ 34′ a. m. Tiere bewegen sich noch.

12ʰ 15′ p. m. Alle Tiere in lebhafter Bewegung. Entflammungsprobe positiv.

2ʰ 15′. Desgleichen; Entflammungsprobe positiv. Versuch abgebrochen. Im ganzen sind 13 l Stickoxydul durchgeleitet worden.

Ein paar andere Versuche hatten grundsätzlich dasselbe Ergebnis wie die hier mitgeteilten: Stickoxydul ruft bei Spulwürmern auch nach tagelanger Einwirkung keine Narkose hervor.

Wirkung von Stickoxydul auf den isolierten Muskel
(gemeinsam mit Gerhard Sliwka).

Wir haben weiterhin untersucht, wie ein anderer anoxybiotischer Vorgang, die Kontraktion des überlebenden Kaltblütermuskels, durch Stickoxydul beeinflußt wird. Durch die Forschungen, namentlich des letzten Jahrzehnts, ist bekanntlich festgestellt worden, daß in der ersten Phase der Muskelzuckung, der eigentlichen Kontraktion, die chemische Energie durch einen Spaltungsvorgang geliefert wird, und daß erst in der zweiten Phase, der Erholung, ein oxydativer Prozeß eingreift. Der Muskel zuckt also auch bei Abwesenheit von Sauerstoff, nur ermüdet er dann rascher. Wenn dem Stickoxydul narkotische Eigenschaften zukommen, dann war zu erwarten, daß der Muskel in diesem Gas entweder auf Reize überhaupt nicht anspricht oder wenigstens in seiner Tätigkeit ungünstig beeinflußt wird; in diesem Fall mußte ein Vergleich der Ermüdungskurven zweier gleicher Muskeln, von denen einer in Stickoxydul, der andere in

einem indifferenten Gas elektrisch gereizt wird, irgendeinen Unterschied zuungunsten des Stickoxyduls ergeben.

Die Versuche wurden am Sartoriuspräparat von Grasfröschen angestellt; wir wählten diesen Muskel wegen seiner flächenhaften Form, die das Eindringen der Gase erleichtert. Die Muskeln beider Seiten wurden sorgfältig präpariert; der eine Muskel wurde in Stickoxydul, der andere in Wasserstoff gereizt.

Als Gaskammer diente ein zylindrisches Glasrohr von 12 cm Länge und 3 ccm Weite, das an beiden Enden durch gut sitzende Korke verschlossen werden konnte und mit einem angefeuchteten Streifen Filtrierpapier ausgelegt war. Durch die Mitte des einen Korks ging ein Messingstab, der an der Innenseite ein Häkchen zur Befestigung des Muskels, außen eine Klemmschraube für die eine Stromzuführung trug. Durch eine in der Mitte des zweiten Korks eingelassene enge Messinghülse ging ein Faden, der einerseits durch ein Häckchen mit der Sehne des Muskels, andererseits mit einem Schreibhebel verbunden war. In die Öse des Häkchens war ein Lamettafaden geknüpft, der durch ein seitlich angeschmolzenes und mit einem Kautschukstopfen verschließbares Rohr zum anderen Pol des Reizapparats führte. Durch seitliche Bohrungen beider Korke ging je ein kurzes Glasröhrchen zur Zu- und Ableitung der Gase. Um ein Eindringen von Luft zu verhindern, wurde während des ganzen Versuchs Gas durchgeleitet. Ferner wurde die Kammer so angebracht, daß die Öffnung für den zum Schreibhebel ziehenden Faden in den Wasserstoffversuchen unten, in den Stickoxydulversuchen oben stand; Stickoxydul wurde von oben, Wasserstoff von unten her in die Kammer geleitet.

Das Stickoxydul wurde in den meisten Versuchen durch zwei Waschflaschen mit alkalischer Pyrogallollösung geleitet, um letzte Spuren von Sauerstoff zu entfernen; der Wasserstoff, aus arsenfreiem Zink bereitet, wurde nur mit Wasser gewaschen. Vor Beginn der Reizung wurde 30 Minuten lang ein kräftiger Gasstrom durch die Kammer geleitet. Dann wurde mit Schließungsschlägen im Zwischenraum von 6—8 Sekunden bei maximaler Reizstärke so lange gereizt, bis der Muskel unerregbar geworden war. In der Hälfte der Versuche haben wir zuerst in Stickoxydul, in der anderen zuerst in Wasserstoff gereizt; während der Reizung lag der Kontrollmuskel in Ringerlösung.

Die Versuche sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Wirkung des Stickoxyduls auf den ausgeschnittenen Froschmuskel.

Versuch	Datum	Belastung in g	Reizintervall in Sekunden	Rollenabstand in cm		Dauer der Ermüdungsreihe in Minuten	
				H_2	N_2O	H_2	N_2O
5	3. XII. 1920	4,88	7,5	6	3	**65**	**58**
6	13. XII. 1920	5,9	6,7	3,5	4	**44**	**37**
7	16. XII. 1920	5,9	6,7	3	4	**59**	**53**
8	30. XII. 1920	4,88	7,3	2,5	2	**52**	**44**
9	31. XII. 1920	4,88	7,5	2	2	**42**	**51**

Die Ermüdungsreihen des in Stickoxydul und des in Wasserstoff gereizten Muskels sind innerhalb der Fehlergrenzen gleichlang. Auf den überlebenden Kaltblütermuskel wirkt also Stickoxydul wie ein indifferentes Gas; die anoxybiotische Phase der Muskelkontraktion wird durch Stickoxydul nicht beeinflußt.

Wirkung des Stickoxyduls auf das ausgeschnittene Froschherz.

Die Versuche wurden nach der Straubschen Methode an Herzen von Wasserfröschen angestellt. Das Gas wurde durch einen Ureterenkatheter in feinem Strom in die Ringerlösung der Herzkanüle eingeleitet.

Versuch 61.

(24. II. 1920.)

Fast unmittelbar nach dem Einleiten von Stickoxydul an Stelle von Luft nehmen die Amplituden langsam ab. Die systolische Zusammenziehung des Herzens wird allmählich weniger vollständig; erst sehr spät zeigt sich auch eine geringe Verminderung der Diastole in Form eines leichten Aufrückens der Kurvenfußpunkte. Nach 24 Minuten ist die Hubhöhe auf etwa $^1/_3$ gesunken; die Frequenz ist unbeeinflußt geblieben. Zufuhr von Luft bringt das Herz fast augenblicklich zur alten Hubhöhe.

Stickoxydul wirkt also auch hier wie ein indifferentes Gas, nicht wie ein Narkotikum; dafür spricht vor allem die gleichbleibende Frequenz. Noch deutlicher geht dies aus weiteren Versuchen hervor, in denen der Einfluß des Stickoxyduls auf das erstickte, mit Kohlensäure vergiftete Herz untersucht wurde.

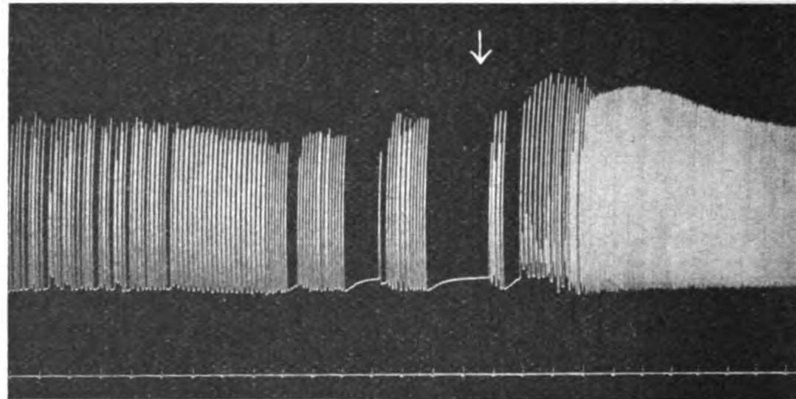
Die Erstickung wurde durch Überschichten der Ringerlösung in der Kanüle mit flüssigem Paraffin hervorgerufen. Beim Einleiten von Stickoxydul in die Speiseflüssigkeit des erstickten Herzens wurde darauf geachtet, daß der Katheter schon vor dem Einführen mit diesem Gas gefüllt war, so daß keine Luft ins Herz gelangen konnte.

Versuch 61 B.

(24. II. 1920.)

Das gutschlagende Herz wird durch Aufgießen von Paraffin erstickt; im Lauf von etwa 1 Stunde bildet sich Halbrhythmus aus, der durch Einleiten von Stickoxydul prompt beseitigt wird. Einen Abschnitt aus dem weiteren Verlauf dieses Versuchs gibt das beigefügte Kurvenstück (Kurve 1): Die Herztätigkeit, die wieder unregelmäßig geworden war (Ausfall von Kammerkontraktionen, Gruppen, Perioden) wird durch Einleiten von Stick-

oxydul fast augenblicklich gebessert und im Lauf von etwa 90 Sekunden völlig regelmäßig.



Kurve 1. Versuch 61 B. Durch Überschichten mit Paraffinöl ersticktes Froschherz. Bei ↓ wird reines Stickoxydul eingeleitet. Zeitmarkierung: 30 Sekunden.

Die Kohlensäurevergiftung des Herzens wird also durch Stickoxydul nicht etwa verstärkt, wie man es von einem Narkotikum erwarten müßte, sondern im Gegenteil aufgehoben wie durch ein indifferentes Gas.

Aus den bisher mitgeteilten Versuchen geht klar hervor, daß das Stickoxydul anoxybiotische Prozesse nicht beeinflußt, daß es also kein Narkotikum im gewöhnlichen Sinn ist. Wo das Gas jedoch auf Apparate einwirken kann, die gegen Sauerstoffmangel empfindlich sind, wie das zentrale Nervensystem höher entwickelter Tiere, ist Stickoxydul bekanntlich ein sehr rasch und stark wirkendes Betäubungsmittel. Diese Tatsachen lassen sich kaum anders erklären als durch die Annahme, daß dieses Gas in irgendeiner Weise die Aufnahme oder Verarbeitung des Sauerstoffs durch die Zellen hemmt. Eine solche Störung macht sich naturgemäß dort am ehesten geltend, wo Sauerstoffmangel sich am raschesten bemerkbar macht, im Zentralnervensystem.

Daß Sauerstoffmangel im Gehirn ähnliche Erscheinungen hervorruft wie Einatmung von Stickoxydul, ist aus zahlreichen Beobachtungen bekannt (s. unten S. 141). Nun leidet bei der Einatmung unverdünnten Stickoxyduls der Körper in der Tat Mangel an Sauerstoff. Aber, abgesehen davon, daß der Stickoxydulrausch ja auch zustande kommt, wenn genügend Sauerstoff zur Verfügung steht, wie in den Überdruckversuchen von Paul Bert, ist es sehr auffällig, daß sich bei der Einatmung von reinem Stickstoff oder Wasserstoff in der Regel eine Betäubung nicht nachweisen läßt, sondern daß

hier bald Erstickungserscheinungen durch CO_2-Überladung des Körpers, Atemnot, Krämpfe, auftreten.

Stickoxydul ist für den Organismus chemisch so indifferent wie diese beiden Gase; es unterscheidet sich von ihnen aber wesentlich durch eine physikalische Eigenschaft, seine sehr viel höhere Löslichkeit in Wasser. Das geht aus folgenden, den Tabellen von Landolt-Börnstein (19) entnommenen Zahlen hervor:

Absorptionskoeffizienten für Wasser von 5°.

Stickoxydul	1,0480
Stickstoff	0,02081
Wasserstoff	0,02044

Stickoxydul ist demnach bei 5° in reinem Wasser rund 50mal löslicher als Stickstoff und Wasserstoff. Vergleichbare Zahlen für die Löslichkeit in Blut bei Körpertemperatur stehen nicht zur Verfügung; aber jedenfalls steht fest, daß auch da Stickoxydul bei weitem löslicher ist als die beiden anderen Gase. Daraus folgt ohne weiteres, daß bei Einatmung von Stickoxydul die Konzentration des Gases im Körper viel rascher ansteigt und einen sehr viel höheren Wert erreicht als nach Einatmung von Stickstoff oder Wasserstoff. Es wäre denkbar — die verschiedenen Möglichkeiten sollen unten kurz erörtert werden —, daß die Gegenwart großer Mengen eines an sich indifferenten Gases allein schon genügt, um Störungen in der Sauerstoffversorgung der Zellen hervorzurufen. Ist diese Annahme richtig, dann mußte es möglich sein, mit jedem indifferenten, in Wasser und wässerigen Flüssigkeiten leicht löslichen Gas ähnliche Wirkungen zu erhalten wie mit Stickoxydul.

Die Auswahl ist nicht groß. Nur ein Gas erschien wegen seiner leichten Beschaffbarkeit und hohen Wasserlöslichkeit — Absorptionskoeffizient für Wasser von 5° = 1,49 (Landolt-Börnstein 19) — als sehr geeignet zur Prüfung der Frage, das Azetylen. Azetylen ist ein Gas, das auch in meinem Sinn indifferent genannt werden kann, d. h. nicht mit Hämoglobin reagiert und vom Tierkörper unverändert ausgeschieden wird.

Die pharmakologische Literatur über Azetylen ist nicht groß. Die Frage der Affinität des Azetylens zum Hämoglobin ist schon früh und ziemlich eingehend bearbeitet worden (s. unten S. 143); die Allgemeinwirkungen des Gases hat als erster Rosemann (25) im Jahre 1895 untersucht, wenn man von einer kurzen Notiz absieht, nach der Berthelot (13) zusammen mit Claude Bernard die Unschädlichkeit einer wenige Prozente Azetylen enthaltenden Luft für

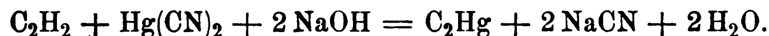
Sperlinge dargetan hat. Die Versuche Rosemanns scheinen nicht für eine Ähnlichkeit zwischen der Wirkung des Azetylens und des Stickoxyduls zu sprechen: Ein erheblicher Teil seiner Tiere, Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen, die 40 Minuten bis mehrere Stunden im Strömungsversuch Azetylenkonzentrationen zwischen 18 und 26% ausgesetzt worden waren, ging ein, selbst wenn die Tiere bei erhaltener Atmung in reine Luft gebracht worden waren; die rasche und fast absolute Reversibilität, wie wir sie von der Stickoxydulbetäubung her kennen, scheint also hier nicht vorhanden zu sein. Rosemann hat sein Gas aus Kalziumkarbid entwickelt und zur Reinigung durch Lösungen von Bleiazetat und Kupfersulfat geschickt. Um technisches Azetylen von den sehr giftigen Phosphorwasserstoffen (Santesson 26, 27) zu befreien, genügt es aber keineswegs, das Gas durch eine Kupfersulfatlösung streichen zu lassen, namentlich nicht in raschem Strom, wie es in diesen Versuchen offenbar geschehen ist. Daß die Versuchsergebnisse Rosemanns teilweise durch die Gegenwart von Phosphorwasserstoff getrübt sein müssen, geht übrigens auch daraus hervor, daß dieser Forscher zwischen »gereinigtem« und ungereinigtem Azetylen keinen Unterschied in der Wirkung feststellen konnte. Gréhant (13, 14), der etwa um dieselbe Zeit mit Azetylen experimentierte, hat überhaupt keine Reinigung versucht; die Todesfälle unter seinen Versuchstieren, Hunden, Meerschweinchen, Tauben, sind nach meinen Erfahrungen als Folgen der Phosphorwasserstoffvergiftung aufzufassen. Nur Brociner (6) bezeichnet das Azetylen als ziemlich ungiftiges Gas, wenn genügend Sauerstoff zugegen sei, macht aber keine näheren Angaben. Es erwies sich demnach als notwendig, Versuche über die Wirkungen des Azetylens anzustellen.

Nachdem ich mich in meinen ersten Versuchen davon überzeugt hatte, daß das Ergebnis in weitem Maß von der Reinheit des Gases abhängt, habe ich den größten Wert darauf gelegt, das verwendete Azetylen von seinen Beimengungen nach Möglichkeit zu befreien. Als Ausgangsmaterial kommt für die Darstellung größerer Gasmengen nur Kalziumkarbid in Betracht, das stets phosphidhaltig ist. Die Verunreinigung mit Sulfid stört weniger, da durch Einwirkung von Wasser auf Karbid nur wenig Schwefelwasserstoff entbunden, die Hauptmenge in dem stark alkalischen Reaktionsgemisch zurückgehalten wird; übrigens läßt sich der Schwefelwasserstoff leicht entfernen. Die Phosphorwasserstoffe werden durch einfaches Waschen des Gases mit Kupfersulfatlösung — wie erwähnt — nicht restlos beseitigt. Anfangs habe ich sie mit salzsaurer Sublimatlösung entfernt; später wurde die einfachere und billigere, auch in der Technik gebräuchliche Methode der Reinigung mit Kuprochloridlösung angewendet. Mit dieser Lösung, hergestellt durch Erhitzen von käuflichem Kuprochlorid mit Salzsäure und

metallischem Kupfer, wurden Bimssteinstücke getränkt und in Trockentürme eingefüllt. Das Gas wird schon beim Strömen durch einen Turm völlig von den Phosphorwasserstoffen (und vom Schwefelwasserstoff) befreit; ein zweiter war der größeren Sicherheit halber und für den Fall einer Erschöpfung des ersten dahinter geschaltet. Das so gereinigte Gas strömte hierauf durch eine Waschflasche mit gesättigter Kupfersulfatlösung, die geringe Spuren von Phosphorwasserstoff angezeigt hätte, aber bei meinen Versuchen stets klar blieb, und dann durch eine zweite Waschflasche mit Natronlauge zur Entfernung von Salzsäuredämpfen. Auf diese Weise werden alle hochgiftigen Verunreinigungen des Azetylens entfernt; der recht unangenehme Geruch des Rohgases ist stark vermindert. Es ist mir jedoch auf keine Weise gelungen, ein Gas von »ätherischem und sehr angenehmem Geruch« zu erhalten, wie es Moissan (13) beschreibt.

Ein Teil der Versuche ist mit technisch gereinigtem Azetylen angestellt worden, wie es zu synthetischen Zwecken, unter Druck in Azeton gelöst, in Stahlflaschen in den Handel kommt. Es hat sich als ausreichend erwiesen, dieses Gas vor der Verwendung durch eine mit Wasser gefüllte Waschflasche zu leiten. Die mit solchem Azetylen angestellten Versuche sind besonders gekennzeichnet; übrigens wirkt dieses Gas nicht anders als das frisch aus Karbid dargestellte.

Außer in einigen wenigen Versuchen mehr orientierender Natur, in denen abgemessene Raumteile Azetylen und Luft oder Sauerstoff gemischt wurden, habe ich in jedem Fall den Azetylengehalt meiner Gasgemische analytisch festgestellt. Mehrere Methoden wurden versucht und verworfen; endgültig befriedigt hat die von Treadwell und Tauber (29) angegebene Methode der absorptiometrischen Bestimmung des Azetylens mit Quecksilberzyanid, der folgende Reaktion zugrunde liegt:



$$C_2H_2 + Hg(CN)_2 + 2\,NaOH = C_2Hg + 2\,NaCN + 2\,H_2O.$$

Die Gasprobe wurde in einer Bunteschen Bürette über Quecksilber aufgefangen; vor der endgültigen Füllung wurde die Bürette 2—3 mal mit dem Gasgemisch ausgewaschen. Die zur Absorption des Azetylens dienende Pipette nach Hempel wurde mit 10 ccm folgender Lösung

$Hg(CN)_2$	20,0
NaOH	8,0
Wasser ad	100,0

beschickt und dann bis zu passender Höhe mit Wasser gefüllt; eine Beschickung genügt für mindestens zwei Bestimmungen.

Das Gasgemisch wurde durch Heben des Quecksilbergefäßes in die Absorptionspipette gedrückt und dort kräftig mit der alkalischen Quecksilberzyanidlösung geschüttelt: das Verfahren wurde so lange wiederholt, bis zwei aufeinanderfolgende Ablesungen übereinstimmten.

Ein Vergleich des Azetylens mit Stickoxydul muß vor allem zwei Punkte berücksichtigen: Wirkt Azetylen überhaupt betäubend, d. h. läßt sich mit diesem Gas an Tieren ein Zustand von Lähmung zentraler Gebiete hervorrufen, der bei Entfernung aus der Azetylen-

atmosphäre schnell und vollständig verschwindet? Ferner: Wirkt Azetylen bei anoxybiotischen Prozessen narkotisch oder wie ein indifferentes Gas? Im folgenden sollen zuerst die Versuche mitgeteilt werden, die der Beantwortung der zweiten Frage gelten.

Wirkung des Azetylens auf anoxybiotische Prozesse.

Versuche an Spulwürmern
(gemeinsam mit Gerhard Sliwka).

Die Methodik ist genau dieselbe wie bei den oben mitgeteilten Versuchen mit Stickoxydul (vgl. S. 100). Das Azetylen für diese Versuche wurde einer Stahlflasche entnommen.

Versuch 10.

3 Spulwürmer, 2 Männchen und 1 Weibchen, die Tiere des Versuchs 2, in Phosphatlösung.

18. XII. 1920. 12^h 30′ p. m. Alle Tiere in lebhafter Bewegung. Einleiten eines kräftigen Azetylenstroms. Das Gas wird während des ganzen Versuchs, später in langsamerem Strom durchgeleitet.

12^h 45′. Das abströmende Gas riecht stark nach Azetylen.

2^h 15′. Alle Würmer gut beweglich.

3^h 00′. Desgleichen.

3^h 35′. Keine Verminderung der Beweglichkeit zu erkennen.

19. XII. 1920. 12^h 30′ p. m. Alle 3 Tiere lebhaft beweglich. Versuch abgebrochen.

Aus diesem Versuch geht klar hervor, daß Spulwürmer in einer mit Azetylen gesättigten Lösung mindestens 24 Stunden lang leben, ohne eine Verminderung ihrer Beweglichkeit erkennen zu lassen. Azetylen verhält sich also diesen Tieren gegenüber wie ein indifferentes Gas oder wie Stickoxydul.

Versuche an isolierten Muskeln
(gemeinsam mit Gerhard Sliwka).

Auch diese Versuche wurden genau so angestellt wie die entsprechenden mit Stickoxydul (vgl. S. 102). Das verwendete Azetylen entstammte einer Stahlflasche. Azetylen ist etwas leichter als Luft; das Gas wurde also von oben her in die Kammer geleitet.

Wirkung des Azetylens auf den ausgeschnittenen Froschmuskel.

Versuch	Datum	Belastung in g	Reizintervall in Sekunden	Rollenabstand in cm		Dauer der Ermüdungsreihe in Minuten	
				H_2	C_2H_2	H_2	C_2H_2
11	7. I. 1921	4,88	6,9	2	0,5	**73**	**62**
12	8. I. 1921	4,88	6,7	1,5	1	**48**	**39**

Auch hier finden wir, wie beim Stickoxydul, keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Dauer der Ermüdungsreihen in Azetylen und Wasserstoff; allerdings war in beiden Versuchen die Hubhöhe der in Azetylen gereizten Muskeln erheblich vermindert, eine Erscheinung, zu deren Aufklärung noch weitere Versuche erforderlich sind.

Wirkung des Azetylens auf die Zuckervergärung durch Hefe.

Weiterhin wurde die Wirkung des Azetylens auf einen anderen fakultativ anoxybiotischen Vorgang, die Zuckervergärung durch Hefe, untersucht. Wie Warburg und Wiesel (30) gezeigt haben, läßt sich dieser Vorgang durch Glieder der Alkohol-Chloroformgruppe, Alkohole, Ketone und Urethane narkotisieren. Es war zu untersuchen, wie die Gärung in reiner Azetylenatmosphäre verläuft; auch hier dienten Proben in Wasserstoff und daneben in Luft zum Vergleich.

Versuch 98.

(10. I. 1921).

In 3 Erlenmeyerkölbchen von 200 ccm Inhalt kommen je 20 ccm einer Aufschwemmung von 5 g frischer Preßhefe auf 100 ccm Wasser. Kölbchen 1 wird lose verstopft. Kölbchen 2 und 3 sind mit doppelt durchbohrten Korken versehen, durch deren eine Bohrung ein Gaszuleitungsrohr bis in die Flüssigkeit reicht. Das Ableitungsrohr endet bei Kölbchen 3 nahe über dem Flüssigkeitsspiegel.

$12^h\,00'$ mittags. Alle 3 Kölbchen werden in den Brutschrank gestellt. In 2 wird Azetylen (aus Stahlflasche), in 3 Wasserstoff (aus arsenfreiem) Zink eingeleitet. Beide Gase streichen vorher durch Waschflaschen mit Wasser.

$1^h\,00'$ p. m. Jedem Kölbchen werden 20 ccm einer Lösung zugefügt, die 20 g Traubenzucker (Kahlbaum) und 1 g $Na_2HPO_4 + 12\,H_2O$ in 100 ccm enthält. Durch 2 und 3 werden die Gase weiter durchgeleitet.

$5^h\,30'$. In jedes Kölbchen wird 1 g Bleiazetat geschüttet; nach kräftigem Umschütteln wird der Inhalt auf trockene Filter gegossen. Im Filtrat wird der unzersetzte Traubenzucker polarimetrisch bestimmt.

Die gefundenen Werte sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Kölbchen	Traubenzucker	
	wiedergefunden	vergoren
1 (Luft)	5,3 %	**4,7 %**
2 (Azetylen)	4,95 »	**5,05 »**
3 (Wasserstoff)	4,8 »	**5,2 »**

Die Werte sind ziemlich gleich. Daß in der Luftprobe etwas mehr Traubenzucker gefunden wurde, rührt wohl daher, daß aus diesem Kölbchen im Brutschrank Wasser verdunstet und dadurch die Konzentration der Lösung gestiegen ist. Auch dem Gärungsvermögen der Hefe gegenüber wirkt Azetylen demnach nicht als Narkotikum, sondern wie ein indifferentes Gas.

Wirkung des Azetylens auf das ausgeschnittene Froschherz.

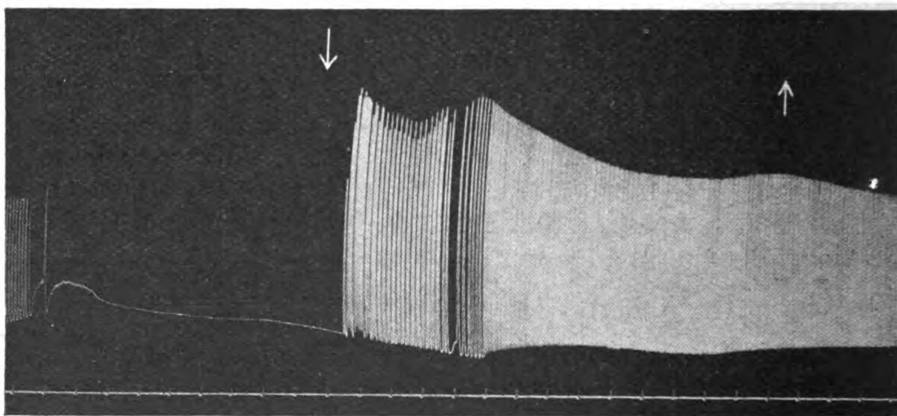
Die oben (S. 103) mitgeteilten Versuche über die Einwirkung des Stickoxyduls auf das ausgeschnittene Herz wurden mit Azetylen wiederholt; die Versuchsanordnung war genau dieselbe.

Versuch 53.
(17. II. 1920.)

Unter Einleitung von Azetylen in die Ringerlösung der Herzkanüle nimmt die Hubhöhe innerhalb von 28 Minuten allmählich auf etwas über $^2/_3$ ab; die Frequenz bleibt dieselbe. Nach Einleiten von Luft erreichen die Ausschläge rasch wieder die ursprüngliche Höhe.

Versuch 58.
(23. II. 1920.)

In ein Herz, das 52 Minuten unter Luftabschluß durch Paraffin geschlagen und dann die automatische Tätigkeit eingestellt hatte, wird reines Azetylen eingeleitet; wenige Sekunden später fängt die Kammer wieder an zu schlagen (Kurve 2). Nach einer Anzahl von Gruppen setzt regelrechter Rhythmus in der ursprünglichen Frequenz ein; die Hubhöhe sinkt zuerst ziemlich rasch, dann nur noch sehr allmählich ab. Nun wird die Azetylenzuleitung abgesperrt; sofort nehmen die Ausschläge weiter an Höhe ab.



Kurve 2. Versuch 58. Durch Überschichten mit Paraffinöl ersticktes Froschherz. Bei ↓ wird Azetylen eingeleitet, bei ↑ wird die Azetylenzuleitung unterbrochen. Zeitmarkierung: 30 Sekunden.

Gerade diese letzte Beobachtung zeigt, daß Azetylen am erstickten Herzen nur eine fördernde Wirkung durch Entfernung der gebildeten Kohlensäure hat; von einer narkotischen Wirkung ist auch hier nicht die Spur nachzuweisen. Daß Azetylen in der Tat nicht anders wirkt als irgendein indifferentes Gas, zeigen weitere Versuche an demselben Herzen. Wird Azetylen längere Zeit eingeleitet, dann macht sich allmählich, wie im vorhergehenden Versuch, der Sauerstoffmangel geltend: die Hubhöhe des Herzens nimmt langsam ab. Wird nun an Stelle von Azetylen Wasserstoff eingeleitet, so bleibt die Herztätigkeit völlig unverändert, wird jedenfalls nicht gebessert, trotzdem nun außer der Kohlensäure auch Azetylen ausgespült wird. Die Umkehrung des Versuchs ergibt das gleiche: Ein in Wasserstoff schlagendes Herz wird durch Umschalten von Wasserstoff auf Azetylen in seiner Tätigkeit nicht beeinflußt. Für das ausgeschnittene Froschherz sind demnach Wasserstoff und Azetylen völlig gleichwertig.

Wirkung des Azetylens auf Paramäcien.

Hierher gehören auch Versuche an Paramäcien, Zellen, die den Sauerstoff zwar nicht dauernd entbehren können, aber gegen zeitweiligen Sauerstoffmangel recht wenig empfindlich sind.

Die Versuchsanordnung war einfach. Eine Aufschwemmung von Paramäcien wurde in ein mit einem doppelt durchbohrten Kautschukstopfen verschlossenes Reagenzglas gebracht; ein in die Flüssigkeit tauchendes Gaszuleitungsrohr war unter Zwischenschaltung einer Waschflasche mit der Azetylenbombe verbunden. Die Beobachtung erfolgte durch ein wagerecht angebrachtes Mikroskop bei schwacher Vergrößerung im zerstreuten Tageslicht oder bei dem Licht einer hinter dem Rohr aufgestellten und zur Ablesung eingeschalteten Glühbirne.

Die geringe Empfindlichkeit der Paramäcien gegen Sauerstoffmangel geht aus den beiden folgenden Versuchen hervor.

Versuch 110.

(17. II. 1921.)

Durch eine Aufschwemmung gut beweglicher Paramäcien wird ein lebhafter Strom von Wasserstoff (aus arsenfreiem Zink entwickelt) geleitet. 3 Stunden nach Beginn der Durchleitung sind alle Zellen noch unvermindert gut beweglich.

Versuch 112.

(19. II. 1921.)

Eine Aufschwemmung von Paramäcien wird durch Anschluß eines dickwandigen Reagenzglases an die Wasserstrahlpumpe 2 Stunden lang

unter einem Druck von 12 mm Hg gehalten und in kurzen Zeitabständen beobachtet. Im Verhalten der Zellen war nichts Auffälliges zu erkennen; bei Abschluß des Versuchs bewegten sie sich noch so lebhaft wie zu Beginn.

Wie unverdünntes Azetylen auf Paramäcien wirkt, zeigt folgender Versuch.

Versuch 109.

(16. II. 1921.)

Unverdünntes Azetylen wurde in kräftigem Strom durch eine Paramäcienaufschwemmung hindurchgeschickt. 4 Stunden 20 Minuten nach Beginn des Versuchs waren die meisten Zellen noch gut beweglich; nach 7 Stunden war die Beweglichkeit vermindert, aber immer noch recht deutlich.

Eine narkotische Wirkung des Azetylens ist also auch bei Paramäcien nicht nachzuweisen; die geringe Abnahme der Beweglichkeit nach so langer Zeit dürfte wohl auf Sauerstoffmangel zurückzuführen sein.

Die Versuche an Spulwürmern, Froschmuskeln, an Hefe, am ausgeschnittenen Herzen und an Paramäcien lassen klar erkennen, daß Azetylen überall da wie ein indifferentes Gas wirkt, wo der Sauerstoff völlig oder wenigstens zeitweilig entbehrt werden kann. In diesem Punkt besteht also eine genaue Übereinstimmung zwischen Azetylen und Stickoxydul. Es bleibt noch die andere Frage zu beantworten, ob Azetylen bei höheren Tieren eine ähnlich betäubende Wirkung hat wie das Stickoxydul, also eine reversible Lähmung zentraler Gebiete hervorrufen kann.

Die betäubende Wirkung des Azetylens.

Die ersten Versuche über diese Frage sind mit ungereinigtem Azetylen angestellt worden; die Tiere sind nach Einatmung höherer Konzentrationen entweder im Versuch oder später, nach Stunden, eingegangen. Zu ganz anderen Ergebnissen führten die Versuche mit gereinigtem Azetylen, über die allein im folgenden berichtet wird.

Versuche am Frosch.

Versuch 63.

(25. II. 1920.)

Die Wirkung von unverdünntem Azetylen auf Frösche.

Vier Pulverflaschen von 1 l Inhalt werden in der pneumatischen Wanne mit gereinigtem Azetylen gefüllt. In jede wird ein kleiner, 15—20 g

schwerer Wasserfrosch eingebracht; dann werden die Flaschen unter Wasser mit gut passenden Glasstöpseln verschlossen und im ungeheizten Raum bei 12—15° aufgestellt. Nach bestimmten Zeiten werden die Frösche aus den Flaschen herausgenommen und in Rückenlage auf Teller unter geräumige Glasglocken gebracht. Die Einzelheiten und das Ergebnis sind aus folgender Zusammenstellung zu erkennen:

Frosch Nr.	Einwirkungszeit in Stunden	Erholung nach Stunden	Bemerkungen
1	1	$1^1/_2$	—
2	3	$3^1/_2$	Nach 3 Stunden noch in Rückenlage.
3	$6^3/_4$	unbestimmt	Nach 15 Stunden in normaler Haltung.
4	24	—	Tot. Herz steht in Systole still.

Aus diesem Versuch ergibt sich, daß Frösche beim Aufenthalt in unverdünntem Azetylen ihre Bewegungsfähigkeit verlieren. Dieser Zustand ist reversibel; nur das Tier, das 24 Stunden in Azetylen gelegen war, ist eingegangen. Worauf der Eintritt des Todes zurückzuführen ist, ob auf Sauerstoffmangel, ob auf eine Wirkung des Azetylens selbst oder etwaige Verunreinigungen, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Das verwendete Gas war sorgfältig — damals noch mit salzsaurer Sublimatlösung — gewaschen worden, so daß ein irgendwie nennenswerter Gehalt an Phosphorwasserstoff fast ausgeschlossen erscheint. Ich habe den Versuch wiederholt und das Gas diesmal außer mit Sublimatlösung noch mit Chromschwefelsäure gewaschen. Der Erfolg war derselbe: Der Frosch, der 24 Stunden der Einwirkung des Azetylens ausgesetzt gewesen war, erwachte nicht mehr zum Leben. Das Herz war auch hier in Systole stehen geblieben.

Es wäre nun denkbar, daß die geringe Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen Sauerstoffabschluß auf Mangel an Reservestoffen (Glykogen) beruht, denn die hier verwendeten Frösche waren recht ausgehungert. Der Erhaltungsstoffwechsel unter anaeroben Bedingungen ist auf Spaltungsreaktionen angewiesen, die erheblich weniger Energie zu liefern vermögen als Oxydationen. Es erschien deshalb erwünscht, die Versuche zu einer anderen Jahreszeit an besser genährten Fröschen zu wiederholen.

Versuch 96 und 97.

(16. XII. 1920 und 4. I. 1921.)

Grasfrösche in unverdünntem Azetylen.

Gas aus Stahlflasche; Anordnung wie in Versuch 63.

Frosch Nr.	Einwirkungs-zeit in Stunden	Erholungs-zeit nach Stunden	Bemerkungen
1	4	$1^3/_4$	Überlebt.
2	6	—	Tot. Ventrikel in Mittelstellung; Vorhöfe gebläht.
3	8	—	Tot. Herz systolisch kontrahiert.
4	24	—	Tot. Ventrikel ziemlich schlaff; Vorhöfe gut gefüllt.
5	24	—	Gas nochmals mit Cuprochlorid gereinigt. Frosch tot. Ventrikel in Mittelstellung; Vorhöfe prall gefüllt.

Das Ergebnis dieser Versuche weicht von dem der früheren nicht wesentlich ab. Das eine steht jedenfalls fest, daß eine Verunreinigung des Gases mit Phosphorwasserstoff die Todesursache nicht sein kann. In weiteren Versuchen wurde die Wirkung des Azetylens mit der von Stickoxydul und Wasserstoff verglichen, um zu erfahren, welche Rolle bei der Schädigung durch Azetylen dem Sauerstoffmangel zufällt.

Versuch 70.

(1. III. 1920.)

Wasserfrösche in Azetylen, Stickoxydul und Wasserstoff.

Anordnung wie in den vorhergehenden Versuchen. Drei Pulverflaschen werden mit den unverdünnten Gasen gefüllt; in jede kommt ein kleiner Wasserfrosch. Nach 24 Stunden werden die Frösche herausgenommen; am folgenden Tag, also nach 24stündigem Aufenthalt in Luft, liegen alle drei noch wie tot auf den Rücken. Bei der Öffnung der Tiere wurde systolischer Herzstillstand außer nach Azetylen auch nach Wasserstoff beobachtet; bei dem in Stickoxydul gewesenen Frosch schlug das Herz noch.

Auch dieser Versuch, der an ausgehungerten Tieren angestellt worden war, wurde mit verhältnismäßig gut genährten Fröschen wiederholt.

Versuch 95.

(14. XII. 1920.)

Grasfrösche in Azetylen, Stickoxydul und Wasserstoff.

Drei kleine Grasfrösche werden in unverdünntes Azetylen, Stickoxydul und Wasserstoff eingebracht und 24 Stunden in diesen Gasen gehalten.

a) Azetylen.

1′. Nach dem Einbringen erträgt der Frosch Rückenlage, atmet noch.
4′. Keine Atembewegungen wahrzunehmen.

10'. Richtet sich krampfhaft auf den Hinterbeinen auf, fällt sofort wieder auf den Rücken.

12'. Spärliche Atembewegungen.

131'. Atemstillstand.

Am nächsten Morgen ist der Frosch völlig unbeweglich. Nach 24stündigem Aufenthalt in Azetylen wird das Tier aus der Flasche genommen und an die Luft gebracht; erholt sich nicht.

b) Stickoxydul.

4'. Nach dem Einbringen vorübergehend in Rückenlage.

17'. Noch nicht ganz bewegungslos.

30'. Atmet noch.

151'. Atemstillstand; noch nicht ganz bewegungslos.

181'. Atemstillstand; Tier völlig unbeweglich.

Am nächsten Tag liegt der Frosch unbeweglich in Rückenlage und wird nach 24stündiger Einwirkung an die Luft gebracht.

36' später noch bewegungslos.

121'. Bei Berührung leichte Reflexe; atmet.

136'. Frosch in normaler Sitzstellung.

c) Wasserstoff.

264'. Noch nichts Besonderes wahrzunehmen. Frosch läßt sich nicht in Rückenlage bringen.

Am nächsten Morgen liegt das Tier unbeweglich auf dem Rücken; wird nach 24stündigem Aufenthalt in Wasserstoff an die Luft gebracht.

29' später noch bewegungslos.

114'. Wird in normaler Sitzstellung angetroffen.

Aus dem ersten Versuch an schlecht genährten Tieren (Versuch 70), wo Wasserstoff tödlich, Stickoxydul zum mindesten schwer schädigend wirkte, geht hervor, daß der Tod nach 24stündiger Einwirkung von unverdünntem Azetylen eine Folge des Sauerstoffmangels sein könnte. Der letzterwähnte Versuch zeigt jedoch, daß bei Verwendung besser genährter Frösche unverdünntes Azetylen deutlich giftiger wirkt als Stickoxydul und Wasserstoff. Damit soll nicht gesagt sein, daß dem Azetylen eine spezifische Giftwirkung zukommt, was ja auch nach dem Ergebnis der Anaerobierversuche recht unwahrscheinlich ist. Vermutlich steht die höhere Schädlichkeit des Azetylens in Zusammenhang mit seiner stärkeren betäubenden Wirkung; Bewegungslosigkeit und Atemstillstand treten bei diesem Gas viel schneller auf als bei Stickoxydul.

Über das Verhalten von Fröschen in Gemischen aus Azetylen und Sauerstoff unterrichtet der folgende Versuch.

Versuch 120.

(9. V. 1921.)

Wirkung von Azetylen im Gemisch mit Sauerstoff auf Frösche.

Die Gemische werden in der pneumatischen Wanne durch Einleiten der Gase in eine mit Einteilung versehene Pulverflasche von 1410 ccm Inhalt hergestellt; dann wird ein kleiner Grasfrosch unter Wasser in die Flasche gebracht.

a) Azetylen unverdünnt. 100%

0′. Frosch eingebracht; atmet ruhig weiter.

2′ 30″. Erträgt Rückenlage.

5′. Atemstillstand; auch keine Oszillationen des Mundbodens mehr wahrnehmbar.

6′. Frosch herausgenommen. Atmung steht still. Berührung der Hornhaut und Kneifen einer Pfote lösen keinen Reflex aus.

8′ 15″. Atmung setzt wieder ein. Angestrengte, aber vergebliche Versuche, in Bauchlage zu kommen.

10′. Atmung regelrecht.

16′ 30″. Frosch wieder in normaler Sitzstellung.

b) 910 ccm Azetylen und 500 ccm Sauerstoff. 65%.

0′. Frosch eingebracht; atmet ungestört weiter.

2′ 30″. Läßt sich nicht in Rückenlage bringen.

8′ 30″. Rückenlage. Atmung regelmäßig, etwas schnappend.

12′. Atmung langsam, oberflächlich.

14—28′. Wälzt sich wiederholt herum, läßt sich aber stets leicht wieder in Rückenlage bringen.

28′. Von jetzt an dauernd in Rückenlage.

32′. Seltene Atemzüge in Pausen von etwa $^1/_2$ Minute.

33′. Herausgenommen. Auf Berühren der Hornhaut und Kneifen der Pfote kein Reflex.

35′. Sehr deutliche Oszillationen des Mundbodens; spärliche Schluckbewegungen.

40′. Reflexe zurückgekehrt.

53′. Frosch dreht sich in Bauchlage um.

c) 660 ccm Azetylen und 750 ccm Sauerstoff. 47%.

0′. Frosch eingebracht.

9′ 30″. Erträgt Rückenlage.

12—17′ 30″. Nimmt wiederholt Bauchlage ein, läßt sich aber ohne Mühe wieder auf den Rücken legen.

17′ 30″. Dauernd in Rückenlage.

44′. Atmung regelmäßig.

140′. Keine Atmung mehr wahrnehmbar. Das Tier wird an die Luft gebracht. Oszillatorische Bewegungen des Mundbodens vorhanden, ebenso Reflexe auf Berührung der Hornhaut und auf Kneifen.

153′. Sitzt wieder in normaler Stellung.

d) 410 ccm Azetylen und 1000 ccm Sauerstoff. 29%.

0′. Frosch eingebracht.

45′. Läßt sich nicht in Rückenlage bringen; auch sonst keine Veränderung wahrzunehmen.

90′. Frosch verhält sich völlig wie ein normales Tier, weicht jedem Versuch, ihn durch Neigen und Schütteln der Flasche in Rückenlage zu versetzen, geschickt aus. Versuch abgebrochen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich vor allem, daß Azetylen — anders als Stickoxydul — auch bei Gegenwart erheblicher Sauerstoffmengen unter atmosphärischem Druck betäubend wirkt. Die Konzentration, die einen Zustand völliger Reflexlosigkeit erzeugt, liegt zwischen 47 und 65% Azetylen. Verlust der Fähigkeit, willkürliche Bewegungen auszuführen bei erhaltener Reflexerregbarkeit, wurde bei der Konzentration von 47% beobachtet. Die Atmung wird durch höhere Konzentrationen rasch und vollständig, durch niedrige langsamer stillgelegt; in jedem Fall werden die Bewegungen, die zum Verschlucken der Luft führen, stärker beeinflußt als die feinen Oszillationen des Mundbodens, die der Erneuerung der Luft in der Mundhöhle dienen. Die Betäubung verschwindet nach kurzer Einwirkungsdauer stets vollständig; die Zeit, die bis zur völligen Erholung (Umdrehen aus der Rückenlage) verstreicht, scheint nicht nur von der Konzentration des Azetylens, sondern auch von der Dauer des Aufenthalts im Gasgemisch abhängig zu sein. Bemerkenswert wäre vielleicht noch die Beobachtung, die auch an anderen Tierarten gemacht wurde, daß die Azetylengemische und das unverdünnte Gas keine reflektorischen Hemmungen der Respiration bewirken, sondern so glatt veratmet werden wie Luft.

Versuche an weißen Mäusen.

Die Mäuse, an denen die Wirkung des Azetylens geprüft werden sollte, kamen in den meisten Versuchen in eine zylindrische Glasdose von 6200 ccm Inhalt, die durch einen gut eingeschliffenen Deckel verschlossen werden konnte und im Deckel und an der Seite mit Kautschukstopfen versehene Bohrungen zur Zu- und Ableitung von Gasen hatte. In den Versuchen mit Sauerstoffgemischen wurde, nachdem das Tier eingebracht worden war, dieses Gas aus der Bombe in kräftigem Strom 10—20 Minuten lang durch ein über dem Boden endigendes Rohr eingeleitet, und dadurch die Luft allmählich aus dem Behälter verdrängt. Dann erst wurde mit der Einleitung des Azetylens begonnen, die von oben her durch ein unmittelbar unter dem Deckel endigendes Rohr erfolgte. Das andere Rohr blieb natürlich jeweils offen und wurde, um ein Eindringen von Luft, namentlich bei langsamem Einströmen, zu verhüten, mit einer zur Spitze ausgezogenen und mit Glaswolle ausgestopften Glasröhre verbunden. Diese Vorrichtung wurde auch dann vorgeschaltet — an der unteren Öffnung —,

wenn oben Teile des Gasgemischs zur Analyse entnommen werden sollten, um eine Diffusion des Gases aus dem Behälter nach außen möglichst einzuschränken. Sobald die gewünschte Konzentration im Gasraum erreicht war, wurde er durch Abklemmen der mit beiden Röhren in Verbindung stehende Schläuche abgeschlossen.

Wenn Azetylen eingeleitet wurde, so entwich aus der anderen Öffnung des Behälters naturgemäß nicht nur Luft bzw. Sauerstoff, sondern gleichzeitig eine allmählich zunehmende Menge Azetylen. Die Bestimmung der eingeleiteten Azetylenmenge gibt also keinen Aufschluß über die im Innern des Gasbehälters herrschende Konzentration. Trotzdem habe ich das einströmende Gas jedesmal mit der Gasuhr gemessen und zugleich die Strömungsgeschwindigkeit bestimmt; eine Tabelle beider Werte gab mir die Möglichkeit, allmählich mit einiger Genauigkeit die Konzentration im Gasraum zu kennen oder eine gewünschte Konzentration herzustellen.

Der genaue Gehalt konnte natürlich nur durch Analyse des Gemischs im Gasraum ermittelt werden. Die Probenahme erfolgte in der Regel unmittelbar nachdem das Azetylen abgestellt, und durch Schütteln des Behälters eine gründliche Mischung der Gase erfolgt war. Eine spätere Probenahme brachte gewisse Unbequemlichkeiten mit sich: Der Behälter war zwar vollständig gasdicht, aber die vom Tier ausgeatmete Kohlensäure mußte bei meiner Bestimmungsmethode — Absorption des Azetylens durch eine alkalische Lösung — besonders berücksichtigt werden. In den Fällen, wo die Probe wesentlich später entnommen worden war, wurde die Kohlensäure vor der Azetylenbestimmung durch Lauge absorbiert.

Meine Bunte-Bürette faßte im ganzen 39,3 (später 39,0) ccm Gas; um die Schlauchverbindung zum Tierbehälter und das Zwischenstück zur Absorptionspipette völlig mit dem zu untersuchenden Gemisch zu füllen, wurde der Apparat vor der endgültigen Probeentnahme zweimal mit dem Gasgemisch durchgespült. Auf diese Weise wurden aus dem Gasraum etwa 120 ccm Azetylengemisch entnommen und durch Luft ersetzt; die Konzentration, deren Einwirkung die Tiere ausgesetzt wurden, ist also tatsächlich niedriger, als die Analyse angibt. Der Fehler ist nicht groß; für den Grenzfall, daß der Inhalt der Glasdose unverdünntes Azetylen wäre, berechnet er sich zu 2%, d. h. statt der gefundenen 100 sind nachher nur 98% Azetylen vorhanden. Bei Gasgemischen wird der Fehler um so kleiner, je niedriger ihr Gehalt an Azetylen ist. In den Versuchsberichten sind die Werte für Azetylen überall unkorrigiert angegeben.

Von den zahlreichen Versuchen an Mäusen sollen einige ausführlich mitgeteilt worden.

Wirkung von Azetylen-Luftgemischen auf weiße Mäuse.

Versuch 64.

(26. II. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 37% Azetylen und 63% Luft.

10^h 19′ a. m. Beginn der Einleitung von Azetylen.
10^h 32′. 1000 ccm Azetylen eingeleitet.
10^h 34′. 1500 » »

10h 39′. 2000 ccm Azetylen eingeleitet.

10h 45′. 3400 » » » ; Azetylen abgestellt. An der Maus nichts Auffälliges zu bemerken.

10h 55′. Probenahme zur Analyse.

11h 36′. Maus sitzt zusammengekauert da.

12h 56′ p. m. Das Tier ist recht ungelenk, läßt sich aber durch Neigen des Behälters nicht in Seitenlage bringen. Beim Gehen steht die Schnauze am Boden auf.

1h 32′. Geht langsam und watschelnd, sich mit der Schnauze stützend.

2h 21′. Versuche, das Tier auf die Seite zu legen, sind ohne Erfolg.

2h 37′. Die Maus kommt beim Gehen mit der Schnauze in Harn, erschrickt und putzt sich; dieser Vorfall wiederholt sich in derselben Weise mehrere Male. Es ist nicht möglich, daß Tier durch Neigen des Glases in Seitenlage zu bringen; die Einnahme der neuen Gleichgewichtslage erfolgt freilich jedesmal langsam, nicht blitzschnell wie beim normalen Tier.

2h 45′. Die Maus wird herausgenommen, läßt sich leicht greifen. Geht sofort. Überlebt.

Analyse: Von 39,0 ccm Gasgemisch werden 14,5 ccm von alkalischer Quecksilbercyanidlösung absorbiert; Azetylengehalt = 37 %.

Die Konzentration von 37 % Azetylen in Luft scheint etwa die untere Grenze darzustellen, bei der an Mäusen überhaupt noch Wirkungen des Gases beobachtet werden. In dem vorliegenden Versuch konnten zwar Störungen der Koordination festgestellt werden; es ist aber trotz 4stündiger Einwirkung des Gasgemischs nicht gelungen, das Tier in Seitenlage zu bringen.

Versuch 62.

(25. II. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 44,5 % Azetylen und 55,5 % Luft.

10h 47′ a. m. Beginn der Einleitung von Azetylen.

11h 13′. 3750 ccm eingeleitet. Azetylen abgestellt. Die Maus läuft munter herum.

11h 18′. Keine besonderen Erscheinungen.

12h 07′ p. m. Gang etwas wankend.

12h 10′. Probenahme zur Analyse.

12h 35′. Das Tier geht immer noch im Behälter herum.

12h 54′. Maus kauert, mit den Hinterpfoten auf dem Schwanz sitzend.

2h 29′. Maus in Kauerstellung; läßt sich durch Neigen des Glases für wenige Sekunden in Seitenlage bringen.

3h 18′. Das Tier läßt sich durch Rütteln in linke Seitenlage versetzen, die bis zum Schluß des Versuchs beibehalten wird. Kurze, ruckartige Bewegungen der Vorderbeine. Auf Beklopfen des Glases heftiges reflektorisches Zusammenzucken.

3h 29′. Die Maus wird herausgenommen; bewegt sich sofort.

3h 29 1/2′. Maus mit dem Vorderteil in Bauchlage; Hinterteil noch halb in Seitenlage.

3^h 30′. In normaler Bauchlage; geht.

3^h 30$^1/_2$′. Läßt Harn. Das Tier wird nicht weiter beobachtet; überlebt.

Analyse: Absorbiert werden 17,4 von 39,0 ccm; = 44,5 % Azetylen.

Bei dieser Konzentration wird, allerdings erst nach über 4 Stunden, ein Zustand erreicht, in dem die Maus Seitenlage erträgt.

Versuch 60.

(24. II. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 64 % Azetylen und 36 % Luft.

10^h 47′ a. m. Azetylen eingeleitet.

11^h 06′. 4000 ccm eingeleitet; Maus geht noch ziemlich gut.

11^h 10′. Gang etwas schwankend.

11^h 13′. 5500 ccm eingeleitet.

11^h 14′. Maus in Seitenlage.

11^h 17′. 6300 ccm eingeleitet; Azetylen abgestellt. Das Tier liegt bewegungslos auf der linken Seite. Auf Beklopfen des Glases deutliches Zusammenzucken (»Schallreflex«).

11^h 29′. Tier bewegungslos. Schallreflex vorhanden.

12^h 05′ p. m. Schallreflex aufgehoben.

12^h 08′. Probenahme zur Analyse.

1^h 22′. Tier bewegungslos. Schallreflex aufgehoben. Atmung: 184 in 1 Minute.

2^h 09′. 120 regelmäßige und tiefe Atemzüge in der Minute.

3^h 49′. Atmung stark aussetzend. Das Tier wird an die Luft gebracht. Auf Berührung der Hornhaut und auf Kneifen des Schwanzes kein Reflex.

3^h 49$^1/_2$′. Spontane Bewegungen.

3^h 54′. Maus noch in Seitenlage.

4^h 08′. Hat Harn gelassen; geht, etwas nach links gebeugt.

4^h 45′. Frißt gierig. Überlebt.

Analyse: Von 39,0 werden 23,4 ccm absorbiert; = 64 % Azetylen.

Die Konzentration von 64 % Azetylen in Luft wirkt demnach ziemlich rasch betäubend; etwa 45 Minuten, nachdem diese Konzentration erreicht ist, läßt sich durch Beklopfen des Glases kein Reflex mehr auslösen. Die Erholung aus der 4$^1/_2$ Stunden währenden Betäubung ist rasch und vollständig.

Versuch 46.

(11. II. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 71 % Azetylen und 29 % Luft.

12^h 27′ p. m. Beginn der Einleitung von Azetylen.

12^h 40′. 3000 ccm eingeleitet.

12^h 41′. Maus putzt und beißt sich.

12^h 49′. 5000 ccm eingeleitet.

12^h 51′. Maus fällt um; richtet sich wieder auf, vermag sich aber nur mehr kriechend fortzubewegen.

12^h 54′. 6000 ccm eingeleitet. Maus kriecht noch.

12^h 57′. Maus fällt zur Seite, strampelt und wälzt sich auf die andere Seite; bleibt liegen.

1^h 02′. 8000 ccm eingeleitet. Azetylen abgestellt.

1^h 03′. Maus in tiefer Betäubung. Schallreflex aufgehoben.

2^h 12′. Atmung tief, nicht ganz regelmäßig; 120 in 1 Minute.

2^h 17′. Probenahme zur Analyse.

2^h 25′. Atmung sehr tief, aussetzend, 56 in 1 Minute.

2^h 30′. Atmung unregelmäßig, teilweise oberflächlich; 20 in 1 Minute.

2^h 35′. Atempausen bis 25 Sekunden lang.

2^h 40′. Atmung tief und ziemlich regelmäßig; 20 in 1 Minute.

2^h 45′. Atmung wird zusehends langsamer und oberflächlicher.

3^h 02′. Noch ein Atemzug.

3^h 03′. Atemstillstand. Tier wird an die Luft gebracht; fühlt sich kühl an. Künstliche Atmung erfolglos.

Analyse: Von 39,0 ccm werden 27,6 ccm absorbiert; = 71 % Azetylen.

Selbst in dieser hohen Konzentration hat das Versuchstier zwei Stunden lang gelebt. Ob der Tod als eine Folge der Azetylenwirkung oder des Sauerstoffmangels — das Gasgemisch enthielt knapp 6 %, die ganze, dem Tier zur Verfügung stehende Gasmenge etwa 370 ccm Sauerstoff — aufzufassen ist, geht aus diesem Versuch nicht hervor. Zur Entscheidung dieser Frage wäre eine Versuchsanordnung erforderlich, bei der eine merkliche Abnahme des Sauerstoffs nicht eintreten kann (großer Gasraum oder Strömungsapparatur). Versuche des nächsten Abschnitts machen es sehr wahrscheinlich, daß der Sauerstoffmangel an dem Tod des Tieres schuld ist.

In der folgenden Tabelle sind die wesentlichen Ergebnisse der eben mitgeteilten und einiger weiterer Versuche zusammengestellt. Die Versuche sind nach steigender Azetylenkonzentration geordnet; unter »Dauer der Einwirkung« ist die Zeit vom Ende der Azetyleneinleitung an zu verstehen; ebenso werden Eintritt der Reflexlosigkeit (Aufhebung des Schallreflexes) und dauernder Seitenlage von diesem Zeitpunkt an gerechnet.

Wirkung von Azetylen-Luftgemischen auf weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Datum	Azetylengehalt in %	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach	Reflexlos nach	Bemerkungen
64	26. II. 1920	37,0	4 Std. 00 Min.	nicht	nicht	Überlebt.
62	25. II. 1920	44.5	4 » 16 »	4 Std. 05 Min.	»	»
68	27. II. 1920	47,2	5 » 10 »	4 » 46 »	»	»

Versuch Nr.	Datum	Azetylengehalt in %	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach	Reflexlos nach	Bemerkungen
48	12. II. 1920	52,0	2 Std. 37 Min.	4 Minuten	1 Std. 30 Min.	Überlebt.
79	29. X. 1920	52,1	2 » 30 »	3 Min. vorher	12 Minuten	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
78	28. X. 1920	54,9	1 » 20 »	4 » »	22 »	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
47	11. II. 1920	56,0	1 » 20 »	sofort	40 »	Überlebt.
60	24. II. 1920	64,0	4 » 32 »	3 Min. vorher	48 »	»
76	6. IV. 1920	66,7	3 » 40 »	sofort	sofort	»
42	9. II. 1920	68,5	2 » 15 »	»	»	»
39	5. II. 1920	70,5	1 » 47 »	11 Min. vorher	2 Min. vorher	»
46	11. II. 1920	71,0	2 » 00 »	sofort	5 » »	Tot nach genau 2 Stunden.
43	9. II. 1920	75,5	2 » 02 »	16 Min. vorher	7 » »	Überlebt.

Die Schnelligkeit, mit der die Betäubung eintritt und ferner die Intensität der Wirkung, kenntlich an der mehr oder weniger prompten Aufhebung der Reflexerregbarkeit, stehen in ziemlich guter Abhängigkeit von der Azetylenkonzentration. Auffällig ist die geringe Schädlichkeit des Gases, selbst bei stundenlanger Einwirkung, und die große Breite zwischen der deutlich wirksamen und der lebensgefährlichen Konzentration.

Wirkung von Azetylen-Sauerstoffgemischen auf weiße Mäuse.

Versuch 88.

(18. XI. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 44,9% Azetylen (aus Stahlflasche) und 55,1% Sauerstoff.

3^h 42′ p. m. Sauerstoff eingeleitet (1,5 l in 1 Minute).
4^h 07′. Sauerstoff abgestellt.
4^h 11′. Azetylen eingeleitet.
4^h 20′. 3000 ccm eingeströmt.
4^h 23′. 3750 ccm eingeströmt; Azetylen abgestellt.
4^h 24′. Maus läßt sich für einen Augenblick auf die Seite legen, steht sofort wieder auf.
4^h 34′. Versuche, das Tier in Seitenlage zu bringen, ohne Erfolg.
5^h 05′. Maus läßt sich auf keine Weise in Seitenlage bringen.
5^h 19′. Geht noch, allerdings recht mühsam.
5^h 50′. Für Augenblicke in Seitenlage; kommt sofort wieder auf.
7^h 21′. Kriecht noch, die Schnauze auf den Boden stützend; wackelt, fällt oft um.
7^h 23′. Maus herausgenommen, erholt sich fast augenblicklich.
Analyse: Von 39,0 werden 17,5 ccm absorbiert; = 44,9% Azetylen.

Diese Konzentration bewirkt deutliche Koordinationsstörungen. Ein Vergleich mit Versuch 62 (S. 119), wo das Tier etwa dieselbe Konzentration, aber mit Luft gemischt, einatmete, lehrt, daß die Wirkung des Azetylens in beiden Fällen ungefähr gleich stark ist. Bei höheren Konzentrationen ist es dagegen für die Wirkung nicht gleichgültig, ob dem Azetylen Luft oder Sauerstoff beigemischt worden war (s. unten).

Versuch 71.

(1. III. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 59,7 % Azetylen und 40,3 % Sauerstoff.

Vor Beginn des eigentlichen Versuchs wird 13 Minuten lang ein kräftiger Sauerstoffstrom durch den Tierbehälter geleitet.

10^{h} 43′ a. m. Beginn der Azetyleneinleitung.

10^{h} 55′. 3000 ccm eingeleitet. Maus putzt sich, läuft herum.

11^{h} 03′. 5000 ccm eingeleitet. Maus geht behend, putzt sich.

11^{h} 07′. 6000 ccm eingeleitet. Gang auf den Hinterbeinen recht breitspurig.

11^{h} 08′. 6200 ccm eingeleitet. Azetylen abgestellt.

11^{h} 17′. Probenahme zur Analyse.

11^{h} 24′. Für Augenblicke Seitenlage. Versuche, die Maus durch Neigen des Glases auf die Seite zu legen, sind erfolglos.

11^{h} 57′. Manchmal für kurze Zeit Seitenlage. Dazwischen unbeholfenes Kriechen, bei dem das Tier häufig seitlich umfällt.

12^{h} 05′ p. m. Seitenlage.

12^{h} 11′. Will wieder gehen; fällt bei jedem Versuch sofort seitlich um.

12^{h} 14′. Geht immer noch von Zeit zu Zeit.

12^{h} 44′. Desgleichen.

1^{h} 10′. »

1^{h} 29′. Maus in rechter Seitenlage; strampelt mit allen Vieren.

3^{h} 00′. Maus strampelt noch.

3^{h} 25′. Desgleichen; Schallreflex sehr deutlich.

3^{h} 52′. Seit 1^{h} 29′ in derselben Lage, aber kaum für Sekunden unbeweglich.

4^{h} 27′. Maus liegt ruhig. Schallreflex vorhanden.

4^{h} 52′. Leichte Bewegungen aller Gliedmaßen.

5^{h} 05′. Maus ziemlich ruhig. Schallreflex sehr lebhaft.

6^{h} 10′. Maus bewegungslos. Schallreflex angedeutet.

6^{h} 29′. Noch bewegungslos. Schallreflex deutlich auslösbar.

6^{h} 30′. Maus herausgenommen. 10 Sekunden später lebhafte Bemühungen, in Bauchlage zu kommen. 15 Sekunden nach der Herausnahme Bauchlage.

6^{h} 32′. Maus geht umher.

6^{h} 33′. Läßt reichlich Harn. Nicht weiter beobachtet; überlebt.

Analyse: Von 39,0 werden 23,3 ccm absorbiert; = 59,7 % Azetylen.

In diesem Versuch ist es erst nach etwa 5 Stunden zur Aufhebung der willkürlichen Bewegungen gekommen; die Reflexerregbarkeit ist während der ganzen Zeit erhalten geblieben.

Versuch 31.

(3. XI. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 68,5% Azetylen (aus Stahlflasche) und 31,5% Sauerstoff.

10^h 30′. a. m. Kräftiger Sauerstoffstrom in den Behälter geleitet.
11^h 00′. Sauerstoff abgestellt; Azetylen eingeleitet.
11^h 16′. 4000 ccm eingeleitet.
11^h 25′. Maus sitzt zusammengekauert, wackelt rhythmisch, der Atmung entsprechend, mit dem Vorderkörper.
11^h 29′. Maus läßt sich in Rückenlage bringen, strampelt.
11^h 31′. 8000 ccm eingeleitet; Azetylen abgestellt. Maus liegt mit steif ausgestrecktem Schwanz auf dem Rücken; zappelt. Schallreflex auslösbar.
12^h 00′ mittags. Schallreflex aufgehoben.
12^h 30′ p. m. Probenahme zur Analyse.
12^h 37′. Alternierende rhythmische Bewegungen der Hinterbeine.
1^h 00′. Desgleichen.
5^h 15′. Atmung regelmäßig, 78 Atemzüge in der Minute.
7^h 10′. Atmung nicht mehr ganz regelmäßig; 48 in 1 Minute.
7^h 11′. Tier wird herausgenommen und über dem Heizkörper erwärmt.
7^h 14′. Maus in Bauchlage. Dann ungeschickte, viel zu weite Sprünge. Nicht weiter beobachtet, überlebt.
Analyse: Von 39,0 werden 26,7 ccm absorbiert; = 68,5% Azetylen.

Diese Konzentration führt schon sehr früh zum Verlust der Fähigkeit, willkürliche Bewegungen auszuführen, und der Reflexerregbarkeit. Es ist zu beachten, daß sich die Maus trotz der langen Dauer der Betäubung und der schweren Atmungsstörung sehr schnell und vollständig erholt hat.

Versuch 41.

(6. II. 1920.)

Maus in einem Gemisch aus 85% Azetylen und 15% Sauerstoff.

Behälter durch 5 Minuten langes Durchleiten eines kräftigen Sauerstoffstroms mit diesem Gas gefüllt.
3^h 25′ p. m. Beginn der Einleitung von Azetylen.
3^h 38′. 4000 ccm eingeleitet.
3^h 40′. Deutliche Ataxie; Maus fällt beim Gehen halb zur Seite.
3^h 42′. Maus in Seitenlage; strampelt.
3^h 43′. 6000 ccm eingeleitet. Maus bewegungslos in Seitenlage. Schallreflex vorhanden.

3^h 57′. 9000 ccm eingeleitet.

4^h 01′. 10000 ccm. Ein paar krampfhafte Atemzüge, dann Atemstillstand.

Analyse: Von 39,0 werden 33,2 ccm absorbiert; = 85% Azetylen.

Nach diesem Versuch wirkt ein Gemisch aus 85% Azetylen und 15% Sauerstoff tödlich. Ob damit eine unter allen Umständen tödliche Konzentration gegeben ist, erscheint aus einem Grund fraglich. In mehreren anderen Versuchen wurden nämlich nur wenig niedrigere Konzentrationen stundenlang ohne Schaden ertragen (82% in Versuch 37, 82,3% in Versuch 40; 84,5% in Versuch 127; vgl. die folgende Tabelle). Es wäre natürlich denkbar, daß die Grenze der Erträglichkeit zwischen 84,5 und 85% liegt; immerhin wäre dann der rasche Eintritt des Todes — noch während des Einleitens — im Versuch 41 auffällig. Der Unterschied im Ergebnis dieser Versuche läßt sich aber vielleicht anders erklären: Im Versuch 41 war das Azetylen, namentlich zu Beginn, sehr schnell eingeleitet worden, so daß schon früh eine stark wirksame Konzentration erhalten wurde, während in den anderen Versuchen die hohe Konzentration viel langsamer erreicht worden ist. Daß die Wirksamkeit eines erstickenden Gases mit der Geschwindigkeit der Konzentrationsteigerung zunimmt, hat schon Claude Bernard beobachtet, als er die Giftwirkung der Kohlensäure auf Sperlinge untersuchte. Hier scheint eine ähnliche Abhängigkeit zu bestehen, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch 121.

(1. VI. 1921.)

Maus in einem Gemisch aus 69,7% Azetylen (aus Stahlflasche) und 30,3% Sauerstoff.

4^h 03′ p. m. Sauerstoff (2 l in 1 Minute) durchgeleitet.

4^h 18′. Sauerstoff abgestellt.

4^h 34′. Azetylen in raschem Strom eingeleitet.

4^h 39′. Maus fällt um; Azetylen abgestellt.

5^h 00′. Probenahme zur Analyse.

5^h 03′. Nach ein paar vereinzelten, tiefen Atemzügen Atemstillstand. Das Tier wird herausgenommen, ist aber auch durch künstliche Atmung nicht mehr zu beleben.

Analyse: Von 39,0 werden 27,2 ccm absorbiert; = 69,7% Azetylen.

In diesem Versuch ist ein Tier in der Konzentration von 70% Azetylen in Sauerstoff, die sonst stundenlang ohne Schaden ertragen wird, innerhalb von 24 Minuten eingegangen. Der einzige Unterschied zwischen diesem und den zahlreichen anderen Versuchen auch bei beträchtlich höherer Konzentration ist der, daß die Konzentration

hier sehr schnell (in 5 Minuten) erreicht wurde. Die Bedeutung dieser Erscheinung soll unten des näheren erörtert werden.

Die hauptsächlichen Ergebnisse der Versuche mit Azetylen-Sauerstoffgemischen sind, ebenfalls nach steigenden Azetylenkonzentrationen geordnet, in folgender Tabelle zusammengestellt.

Wirkung von Azetylen-Sauerstoffgemischen auf weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Datum	Azetylengehalt in %	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach	Reflexlos nach	Bemerkungen
88	18. XI. 1920	44,9	3 Std. 00 Min.	nicht	nicht	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
87	17. XI. 1920	46,7	3 » 54 »	42 Minuten	»	Überlebt.
36	4. II. 1920	51,5	4 » 32 »	nicht	»	»
86	15. XI. 1920	55,6	2 » 30 »	23 Minuten	41 Minuten	»
35	3. II. 1920	57,0	7 » 15 »	1 Std. 55 Min.	6 Std. 30 Min.	»
122	2. VI. 1921	58,4	5 » 40 »	13 Minuten	1 » 25 »	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
84	11. XI. 1920	58,7	6 » 15 »	12 »	1 » 36 »	Überlebt.
80	2. XI. 1920	59,2	6 » 20 »	1 Std. 00 Min.	nicht	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
71	1. III. 1920	59,7	7 » 22 »	2 » 26 »	»	Überlebt.
85	15. XI. 1920	65,3	4 » 00 »	sofort	2 Std. 41 Min.	»
114	21. II. 1920	66,9	2 » 20 »	»	17 Minuten	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
75	3. III. 1920	68,2	6 » 43 »	1 Std. 03 Min.	6 Std. 21 Min.	Überlebt.
81	3. XI. 1920	68,5	7 » 40 »	2 Min. vorher	29 Minuten	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
54	17. II. 1920	69,5	4 » 52 »	sofort	4 Std. 17 Min.	Überlebt.
121	1. VI. 1921	69,7	24 Minuten	»	sofort	Tod nach 24 Minuten. Gas aus Stahlflasche.
72	2. III. 1920	69,8	6 Std. 08 Min.	7 Minuten	5 Std. 27 Min.	Überlebt.
113	21. II. 1921	71,8	3 » 40 »	sofort	1 » 12 »	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
59	23. II. 1920	72,5	8 » 20 »	»	3 » 28 »	Überlebt.
124	3. VI. 1921	75,3	2 » 19 »	4 Min. vorher	34 Minuten	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
82	5. XI. 1920	75,6	5 » 20 »	18 » »	11 »	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
57	21. II. 1920	76,5	3 » 42 »	3 Minuten	3 Std. 36 Min.	Überlebt.
56	20. II. 1920	77,0	6 » 25 »	11 Min. vorher	1 » 33 »	»
123	3. VI. 1921	77,2	1 » 00 »	9 » »	vorher	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
32	29. I. 1920	78,0	2 » 08 »	20 » »	1 Minute	Überlebt.
33	30. I. 1920	78,4	6 » 20 »	12 » »	6 Minuten	»

Versuch Nr.	Datum	Azetylengehalt in %	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach	Reflexlos nach	Bemerkungen
126	6. VI. 1921	81,2	2 Std. 10 Min.	2 Min. vorher	vorher	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
37	4. II. 1920	82,0	2 » 21 »	11 » »	21 Minuten	Überlebt.
125	4. VI. 1921	82,0	4 » 33 »	14 » »	vorher	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
40	6. II. 1920	82,3	3 » 15 »	21 » »	»	Überlebt.
127	6. VI. 1921	84,5	49 Minuten	vorher	»	Überlebt. Gas aus Stahlflasche.
41	6. II. 1920	85,0	—	19 Min. vorher	?	Tod während des Einleitens.

Ebenso wie in den Versuchen mit Azetylen-Luftgemischen (vgl. die Tabelle auf S. 121) findet man hier eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration, derart, daß der Verlust der willkürlichen Bewegungsfähigkeit und der Reflexerregbarkeit im allgemeinen um so früher eintreten, je höher die Azetylenkonzentration des eingeatmeten Gemischs ist. Diese Abhängigkeit ist keine absolute, etwa derart, daß bei derselben Konzentration stets dieselbe Wirkung, bei jeder Steigerung der Konzentration auch eine Verstärkung der Wirkung zu erreichen wäre. In einigen Fällen wurden 2 Mäuse zusammen in den Behälter gebracht und der Wirkung des Azetylens ausgesetzt: in jedem derartigen Versuch waren deutliche, oft recht erhebliche Unterschiede im Verhalten der Tiere zu verzeichnen, so daß hier offenbar der Einfluß eines individuellen Faktors, der Empfindlichkeit des einzelnen Versuchstiers größer ist, als wir ihn sonst gewöhnlich bei der Prüfung von Giftwirkungen finden. Über die Ursache dieser verschiedenen Empfindlichkeit gegen Azetylen und deren Beziehung zu Alter, Geschlecht, Ernährungszustand der Versuchstiere, Jahreszeit usw. müssen weitere Untersuchungen Aufschluß geben.

Ein Vergleich der beiden Tabellen ergibt, daß Azetylen im Gemisch mit Luft deutlich stärker wirkt, als wenn es in derselben Konzentration mit Sauerstoff zusammen veratmet wird; Azetylen ist also um so wirksamer, je niedriger die Sauerstoffspannung ist. Dieser Befund spricht entschieden dafür, daß die Betäubung durch Azetylen eine besondere Form der Erstickung darstellt — wie die durch Stickoxydul —; bei einer »Narkose« wäre eine einfache Abhängigkeit vom Teildruck des Gases zu erwarten gewesen.

Sonst war im Verhalten der Tiere kein Unterschied zu bemerken, ob sie Azetylen im Gemisch mit Luft oder mit Sauerstoff einatmeten. Der Verlauf der Vergiftung ist aus den mitgeteilten Versuchsberichten zu ersehen; an dieser Stelle sollen die gemeinsamen Züge noch einmal kurz zusammengefaßt werden. Dabei können auch einige Erscheinungen besprochen werden, die früher gar nicht oder nur beiläufig erwähnt worden sind.

Kurz nach Beginn der Azetyleneinleitung beginnen die Tiere sich eifrig zu putzen und zu beißen, manchmal auch heftige Sprünge an der Wand des Behälters hinauf auszuführen, ein Verhalten, das vielleicht als »Exzitationsstadium« gedeutet werden könnte. Dann läuft die Maus — oft ununterbrochen — den äußersten Umfang des Gasraums ab, anfangs behend, ohne Schwierigkeiten; bald zeigt sich eine gewisse Ungeschicklichkeit in den Bewegungen, die allmählich zunimmt. Das Tier strauchelt, wankt, fällt für einen Augenblick auf die Seite; diese Gleichgewichtsstörungen nehmen zu, bis die Maus schließlich auf einer Seite liegen bleibt. Oft, namentlich bei der Einwirkung niedriger Konzentrationen, werden noch heftige Versuche unternommen, die normale Lage wiederzugewinnen.

Die Maus bleibt nun entweder bis zum Ende des Versuchs — von der Atmung abgesehen — bewegungslos liegen; oder — und zwar scheint das namentlich in tiefer Betäubung vorzukommen — man beobachtet zuckende, streng rhythmische, häufig alternierende Bewegungen einer oder mehrerer Gliedmaßen, die zeitweilig verschwinden können, um später wieder anzuheben. Ähnliche unwillkürliche Bewegungen, wie sie bei Hunden und Katzen im Verlaufe von tiefen und langdauernden Narkosen mit Äther oder Chloroform auftreten, sind als »Narkosebewegungen« beschrieben und wiederholt Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen (vgl. Ebbecke 9).

Die Atmung wird, namentlich in höheren Konzentrationen und bei längerer Einwirkungsdauer, deutlich verlangsamt. Anfangs bleibt die Rhythmik gut erhalten, auch bei starker Verminderung der Atemfrequenz; später wird die Atmung unregelmäßig und geht schließlich in oft sehr typische Cheyne-Stokessche Atmung über. In der folgenden Tabelle finden sich genauere Angaben über das Verhalten der Atmung bei 4 Tieren.

Über die normale Atemfrequenz der Maus habe ich in der Literatur keine Angabe finden können. Da eine direkte Zählung ausgeschlossen ist, habe ich die Atemzüge mit dem Aufnahmeapparat des Saitengalvanometers photographisch registriert, und zwar wurden die Bewegungen eines in dem Haarkleid des Rückens zwischen den

Verhalten der Atmung bei Mäusen in Azetylenbetäubung.

Versuch Nr.	Azetylen-konzentration	Einwirkungsdauer in		Atemzüge in 1 Minute	Bemerkungen
		Stunden	Minuten		
79	52,1% mit Luft	0	48	104	Atmung regelmäßig.
		1	35	42	Atmung aussetzend.
		1	51	38	» »
		2	12	25	» »
76	66,7% mit Luft	2	00	102	Atmung tief, regelmäßig.
		3	00	72	Atmung tief, aussetzend.
		3	20	52	Atmung tief, stark aussetzend.
81	68,5% mit Sauerstoff	5	44	78	Atmung regelmäßig.
		7	40	48	Atmung nicht ganz regelmäßig.
82	75,6% mit Sauerstoff	1	13	52	—
		1	50	36	Atmung unregelmäßig.
		2	25	45	—
		3	29	40	—
		4	26	41	—
		5	03	36	Atmung aussetzend.

Schulterblättern festgeklebten schwarzen Fadens aufgezeichnet. Mit dieser Methode wurde die Atemfrequenz in mehreren gut miteinander übereinstimmenden Versuchen an demselben Tier zu 384 in 1 Minute gefunden.

In der Azetylenbetäubung kann also die Atemfrequenz ganz außerordentlich, auf den 10. Teil des normalen und darunter sinken, ohne daß das Leben des Versuchstiers akut gefährdet erscheint. Das Atemvolum ist wohl nicht in demselben Maß vermindert wie die Zahl der Atemzüge, denn gerade bei den höchsten Graden der Verlangsamung war die Atmung oft recht tief, aber immerhin muß der Gasaustausch in diesen Fällen um ein Mehrfaches verringert sein. Das ist natürlich nur möglich, wenn gleichzeitig eine Verminderung des Stoffumsatzes besteht.

Daß der Stoffwechsel tatsächlich herabgesetzt ist, dafür scheint mir auch die Beobachtung zu sprechen, daß Mäuse, die längere Zeit in einer Azetylenatmosphäre gelegen hatten, und dann an die Luft gebracht werden, sich kühl anfühlen. Ein anderes Zeichen der erniedrigten Hauttemperatur ist das Verhalten des Ungeziefers, das aus der Tiefe des Felles an die Oberfläche kommt; Messungen der Körpertemperatur wurden nicht vorgenommen.

Die Anschauung, daß die betäubende Wirkung des Stickoxyduls — und des gleich wirkenden Azetylens — letzten Endes auf einer Störung der Sauerstoffaufnahme oder -verwertung durch die Zellen beruhe (S. 104), steht mit den eben erwähnten Tatsachen in gutem Einklang. Eine allgemeine Störung der Oxydationsvorgänge hätte als erste Folge eine Verminderung der Tätigkeit höherer Hirngebiete, also eine der anoxämischen Ohnmacht entsprechende Erscheinung. Bei längerer Dauer wird auch in anderen Gebieten, vielleicht im ganzen Körper die Sauerstoffzehrung herabgesetzt, und es bildet sich ein Zustand heraus, der seinem Wesen nach einen »Winterschlaf« darstellt. Vor kurzem wurde von *Aszódi* (1) ein winterschlafähnlicher Zustand bei weißen Mäusen beschrieben, der als Folge von Unterkühlung auftritt und ohne Gefahr für das Leben der Tiere stundenlang bestehen kann. Daß es sich dabei um eine dem Winterschlaf wesensgleiche Erscheinung handelt, zeigen vor allem die Gaswechseluntersuchungen, bei denen *Aszódi* eine Herabsetzung des Stoffwechsels auf etwa $^1/_7$ des normalen fand. Genauere Beobachtungen während des Schlafzustandes konnte *Aszódi* bei der von ihm verwendeten Apparatur nicht anstellen; so fehlen z. B. auch Angaben über die Atemfrequenz. Dagegen werden in der erwähnten Arbeit Beobachtungen über das Verhalten der Tiere beim Erwachen mitgeteilt, die in überraschender Weise mit meinen übereinstimmen.

Nur unter der Annahme eines solchen winterschlafähnlichen Zustandes wird es verständlich, wie das Leben der durch Azetylen betäubten Mäuse bei dem geringen Gaswechsel erhalten werden kann; ferner wird damit erklärt, daß ein Tier, das *allmählich* der Einwirkung des Gases ausgesetzt wird, hohe Konzentrationen ohne Schaden erträgt, während es schnell zugrunde geht, wenn es *unvermittelt* oder *sehr rasch* in eine solche Konzentration gebracht wird (vgl. S. 125).

Wenn das Tier aus dem Gasraum herausgenommen, oder die Azetylenatmosphäre durch Sauerstoff verdrängt wird, erwacht es nach kürzerer oder längerer Zeit. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß das Erwachen um so schneller erfolgt, je kürzer die Betäubung gedauert hatte, und je niedriger die Konzentration gewesen war. Zahlenmäßige Angaben lassen sich kaum machen, weil die Tiere sich allmählich erholen, und ein scharfes Merkmal fehlt, mit dem man den Beginn des wachen Zustandes festsetzen könnte. Im allgemeinen beginnen schon innerhalb weniger Sekunden bis 1 Minute spontane Bewegungen in den Vorderbeinen; bei den leichtesten Graden der Betäubung wälzt sich das Tier rasch in Bauchlage um und läuft

weg. In anderen Fällen, wenn die Betäubung länger gedauert hatte, bleibt die Maus oft mehrere Minuten bis über 1 Viertelstunde auf der Seite liegen und versucht erst mehrmals vergeblich, die normale Lage zu gewinnen, ehe es ihr gelingt. Dabei wird die Hauptarbeit von den Vorderbeinen geleistet; die Hinterbeine sind deutlich paretisch und werden beim Kriechen noch mehrere Minuten lang nachgeschleppt. Häufig findet man außerdem eine Parese derjenigen Seite, auf der das Tier während der Betäubung gelegen hatte, so daß in diesen Fällen nur ein Vorderbein gut, ein Hinterbein leidlich bewegungsfähig ist, und der Versuch des Vorwärtskriechens zu einer Kreisbewegung führt.

Während des Erwachens frieren die Tiere, wie sich an dem gesträubten Fell und Zitterbewegungen erkennen läßt. Aszódi erwähnt bei seinen winterschlafenden Mäusen diese Erscheinung ebenfalls als eines der ersten Zeichen des Erwachens. Auf diese Übereinstimmung möchte ich keinen großen Wert legen, denn jede erzwungene Bewegungslosigkeit kann zur Unterkühlung führen und dann den Komplex des Fröstelns als Maßnahme zur Steigerung der Körpertemperatur veranlassen. Dagegen erscheint es auffällig, daß die Paresen der Hinterbeine nach dem Erwachen von Aszódi ebenfalls als ein typisches Zeichen beschrieben werden.

Wenn auch der endgültige Beweis erst durch Stoffwechseluntersuchungen erbracht werden muß, so sprechen die eben erwähnten Beobachtungen, namentlich die außerordentliche Herabsetzung der Atemfrequenz, entschieden dafür, daß sich der Azetylenbetäubung — wenigstens bei längerer Dauer — eine allgemeine Verminderung der Oxydationen, ein »Winterschlaf«, zugesellt. Demnach war zu erwarten, daß sich eine Maus rascher erholt, wenn sie nach der Herausnahme aus dem Gasraum erwärmt wird, als wenn sie bei niedriger Temperatur liegen bleibt. Aus einer größeren Zahl von Versuchen, bei denen die Tiere auf einem über der Heizung angebrachten Drahtnetz erwärmt wurden, habe ich den sicheren Eindruck gewonnen, daß diese Annahme zutrifft; besonders beweisend erscheint mir aber der folgende Versuch.

Versuch 131.

(22. und 23. VI. 1921.)

Einfluß der Erwärmung auf die Erholung weißer Mäuse von der Betäubung durch Azetylen.

Die Anordnung ist genau dieselbe wie in den früher mitgeteilten Versuchen; im Behälter 2 Mäuse, A und B.

3^h 32′ p. m. Sauerstoff (2 l in 1 Minute) durchgeleitet.

3^h 47'. Sauerstoff abgestellt.

3^h 48'. Azetylen (aus Stahlflasche) eingeleitet.

4^h 08'. 8150 ccm eingeleitet; Azetylen abgestellt. Beide Mäuse in Seitenlage.

4^h 12'. Probenahme zur Analyse.

4^h 18'. Schallreflex bei B aufgehoben.

4^h 48'. Schallreflex bei A aufgehoben.

5^h 55'. Atemfrequenz (in 1 Minute): bei A 107, regelmäßig: bei B 38, aussetzend.

6^h 08'. Atemfrequenz: bei A 86, regelmäßig; bei B 30, aussetzend.

6^h 18'. Beide Mäuse werden herausgenommen.

Maus A bleibt auf der Tischplatte liegen. Raumtemperatur 17°.

6^h 19' 30". Läßt Harn.

6^h 20'. Bewegt die Vorderbeine.

6^h 22'. Lebhafte Bewegungen des ganzen Körpers.

6^h 23'. Versucht sich aufzurichten.

6^h 27'. Sitzt zitternd in Kauerstellung.

6^h 40'. Noch in derselben Haltung. Das Tier bewegt sich freiwillig nicht vom Platz, läßt sich ohne weiteres greifen. Gehbewegungen mühsam, ungelenk; immer noch leichte Parese der Hinterbeine.

Maus B wird sofort in ein Heißluftbad gebracht, das aus einer Glühlampe und vielfach durchlöcherter Pappe behelfsmäßig zusammengestellt ist. Temperatur 45—50°.

6^h 19' p. m. Bewegt das linke Hinterbein.

6^h 19' 30". Etwas lebhaftere Bewegungen.

6^h 32'. Versucht sich aufzurichten.

6^h 39'. Richtet sich auf, geht behend; läßt sich nur mit Mühe fangen.

6^h 40'. Wird aus dem Luftbad herausgenommen. Entläuft, ist völlig munter wie eine normale Maus. Im Vergleich mit A fällt das schöne glatte Fell auf.

Analyse: Von 39,0 werden 26,1 ccm absorbiert; = 66,9% Azetylen.

Wiederholung des Versuchs am folgenden Tag mit vertauschten Rollen.

2^h 22' p. m. Sauerstoff (2 l in 1 Minute) eingeleitet.

2^h 32'. Sauerstoff abgestellt.

2^h 33'. Azetylen (aus Stahlflasche) eingeleitet.

2^h 56'. Beide Tiere in Seitenlage, strampeln.

3^h 03'. 7000 ccm eingeleitet; Azetylen abgestellt. Beide Tiere in Seitenlage. Schallreflex bei A erhalten, bei B aufgehoben.

3^h 07'. Probenahme zur Analyse.

3^h 39'. Schallreflex auch bei A aufgehoben.

5^h 05'. Atemfrequenz (in 1 Minute): bei A 65, bei B 84; Atmung bei beiden etwas aussetzend.

5^h 16'. Atemfrequenz: bei A 42, bei B 87.

5^h 18'. Beide Tiere herausgenommen.

Maus A wird im Heißluftbad erwärmt; Temperatur 44—52°.

5^h 19'. Leise Bewegungen der Vorderbeine.

5^h 20' 30". Versucht sich aufzurichten.

5^h 23' 30". Vorderteil in Bauch-, Hinterteil noch in Seitenlage.

5^h 24' 30". Läßt Harn.

5^h 25'. Maus geht.

5^h 34'. Tier sehr munter, klettert geschickt auf dem Rand des Heißluftbades herum.

5^h 57'. Frißt und trinkt.

Maus B bei 17,5° auf dem Tisch.

5^h 24' p. m. Bewegt sich, zittert.

5^h 33'. Stärkere Bewegungen.

5^h 34'. Läßt Harn.

5^h 39'. Versucht, sich umzuwälzen.

6^h 18'. Bis jetzt, trotz heftiger Bemühungen, immer noch in Seitenlage.

6^h 20'. Halb in Bauchlage. Kriecht herum, nach links überhängend, das rechte Hinterbein abgespreizt.

Analyse: Von 39,0 werden 27,0 ccm absorbiert; = 69,2 % Azetylen.

Aus diesem Versuch geht klar hervor, daß sich die Maus von den Folgen der Azetylenbetäubung sehr viel rascher erholt, wenn sie erwärmt wird. Das gilt allerdings, wie der erste Teil des Versuchs zeigt, nur, wenn man die vollständige Erholung als Maßstab wählt; unter Umständen erfolgt das Aufrichten aus der Seitenlage in der Kälte früher als in der Wärme, aber es dauert doch länger, bis das Tier den Gebrauch seiner Glieder vollständig wiedererlangt hat. Ich möchte annehmen, daß die eigentliche Betäubung verschwindet, wenn die Hauptmenge des Azetylens ausgeschieden ist. Dieser Vorgang wird um so rascher verlaufen, je besser die Atmung ist; ein Einfluß der Umgebungstemperatur ist dabei nicht wahrscheinlich. Wie oben auseinandergesetzt wurde, ist das Tier aber auch unterkühlt, in einem dem Winterschlaf ähnlichen Zustand, der die freie Bewegungsfähigkeit ausschließt. Durch die Entfernung des Azetylens werden die wärmeregulierenden und die wärmebildenden Apparate frei, und der Organismus sucht seine Temperatur wieder in die Höhe zu bringen; das gelingt naturgemäß in warmer Umgebung sehr viel schneller als in der Kälte.

Eine Beobachtung soll hier noch mitgeteilt werden. Mäuse, die nach der Betäubung sehr schnell erwärmt wurden, machten kurz nach dem Erwachen plötzliche, große, völlig unkoordinierte Sprünge (vgl. Versuch 81, S. 124). In einem Fall (Luftbad von 93°) erwachte die Maus sehr schnell und schien vollständig erholt; nach einigen krampfhaften Sprüngen wurde die Atmung plötzlich schlecht und hörte nach wenigen Minuten ganz auf.

Eine auffällige Erscheinung ist die fast in jedem Fall mit den ersten Bewegungen beim Erwachen einsetzende Entleerung von Harn in verhältnismäßig großer Menge; offenbar kann die Blase während der Betäubung nicht entleert werden. In diesem unmittelbar nach

Beendigung der Azetyleneinatmung gelassenen Harn wurde in zwei Fällen (Versuch 123 und 124) auf Eiweiß und Zucker gefahndet. Zucker konnte nicht nachgewiesen werden; auf Zusatz von Salpetersäure entstand im aufgekochten Harn eine leichte, flockige Trübung. Es handelt sich offenbar um Ausscheidung von Eiweiß; eine Deutung dieses Befunds ist vorläufig nicht möglich.

Über den weiteren Verlauf der Erholung ist wenig zu sagen. Je nach der Schwere und Dauer der Vergiftung fängt die Maus früher oder später zu fressen an, ist aber stets am folgenden Tag wieder völlig normal und von einer unbehandelten nicht zu unterscheiden. Ich habe einige Mäuse wochenlang jeden anderen Tag mehrere Stunden mit Azetylen betäubt, ohne ihnen damit einen erkennbaren Schaden zuzufügen. Während des Aufenthalts im Gasraum sind einige Mäuse eingegangen, wenn die Konzentration absichtlich oder durch Fahrlässigkeit sehr rasch in die Höhe getrieben wurde; alle Tiere, die atmend aus dem Gasgemisch heraus an die Luft gebracht wurden, blieben am Leben, selbst wenn die Atmung so schwer geschädigt schien wie z. B. in den auf S. 129 zusammengestellten Versuchen.

Versuche an Meerschweinchen.

Diese Versuche wurden nur zu dem Zweck unternommen, etwas über das Verhalten der Körpertemperatur zu erfahren, deren Bestimmung bei Mäusen — auch nach den Angaben Aszódis (1) — recht schwierig ist.

Versuch 31.

(29. I. 1920.)

Meerschweinchen in einem Gemisch aus 65% Azetylen und 35% Sauerstoff.

Ein weißes Meerschweinchen von 370 g wird in den bei den Mäuseversuchen verwendeten Glasbehälter gesetzt; Einleitung von Sauerstoff und Azetylen wie dort. Lufttemperatur 20°. Rektaltemperatur des Tieres 38,75°.

10^h 40′ a. m. Azetylen wird in den mit Sauerstoff gefüllten Behälter eingeleitet.

11^h 01′. Das Tier wankt beim Gehen.

11^h 02′. Fällt zur Seite, erhebt sich wieder.

11^h 03′. 5000 ccm eingeleitet. Tier in Seitenlage.

11^h 05′. 6000 ccm. Noch Bewegungen der Beine.

11^h 18′. 6500 ccm. Leise Bewegungen der Hinterbeine. Beim Beklopfen des Glases starkes Zucken der Ohrmuskeln (»Schallreflex«).

11^h 22′. 7500 ccm. Tier liegt bewegungslos.

11^h 23′. 7750 ccm eingeleitet; Azetylen abgestellt. Tier bewegungslos in Seitenlage. Schallreflex auslösbar.

11^h 33′. Atmung sehr langsam und tief. Schallreflex nur mehr angedeutet.

11^h 57′. Zuckende Bewegungen der Gliedmaßen.

12^h 08′ p. m. Probenahme zur Analyse.

1^h 20′. Tier liegt noch in tiefer Betäubung. Leichte, ruckende Bewegungen der Beine. Im Glas viel Harn.

2^h 05′. Das Tier wird herausgenommen. Rektaltemperatur unmittelbar danach unter 35° (Skalengrenze des Thermometers). Noch während des Messens fängt das Tier an zu strampeln.

2^h 07′. Meerschweinchen geht noch etwas schwankend.

2^h 16′. Frißt eifrig.

Analyse: Von 39,3 werden 25,6 ccm absorbiert; = 65,1 % Azetylen.

Drei andere Versuche haben zu demselben Ergebnis geführt wie der mitgeteilte: Die Körpertemperatur sinkt während der Azetylenbetäubung um mindestens 4°. Wahrscheinlich ist der Abfall der Körpertemperatur bei dem Meerschweinchen, als dem größeren Tier, geringer als bei der Maus; dafür spricht die auffällig rasche Erholung des Meerschweinchens, die auch in den anderen Versuchen beobachtet wurde.

Versuche an Kaninchen.

Den Kaninchen wurden fertige, in einem großen Kautschukbeutel von etwa 60 l Fassungsvermögen bereitete Gemische aus Azetylen und Luft oder Sauerstoff zugeleitet, die unmittelbar vor dem Versuch analysiert worden waren. Die Zuleitung des Gases zum Tier erfolgte in den ersten Versuchen durch eine Trachealkanüle, später durch eine für diesen Zweck angefertigte einfache Maske, eine zylindrische Blechkapsel, in deren Boden zwei Ansätze für Schläuche eingelötet waren. Der freie Rand ging in einen kurzen, um 1 cm weiteren zylindrischen Ansatz über. Zur Abdichtung wurde der dadurch enstandene kreisförmige Raum mit »Stents Komposition« ausgefüllt, einer in der Zahnheilkunde gebräuchlichen Masse, die bei höherer Temperatur plastisch ist und in der Kälte erhärtet. Durch Aufpressen der Maske auf die mit Glyzerin befeuchtete Schnauze des Versuchstiers wurde ein getreuer Abdruck des Schädels und damit für alle Versuche an demselben Tier ein praktisch gasdichter Abschluß erzielt. In den ersten Versuchen wurden Ein- und Ausatmung durch Müllersche Ventile mit gesättigter Kochsalzlösung als Sperrflüssigkeit geregelt; später verwendete ich mit Vorteil die Zelluloidkapselventile von Gildemeister (11).

Von den angestellten Versuchen sollen nur zwei, einer mit niedriger, einer mit höherer Azetylenkonzentration beschrieben werden.

Versuch 91.

(6. XII. 1920.)

Kaninchen. Atmung eines Gemischs aus 54,6% Azetylen und 45,4% Sauerstoff.

0'. Maske aufgesetzt; Einatmung des Azetylengemischs.

1' 30". Tier läßt sich auf die Seite legen. Muskeln schlaff. Auf Kneifen des Löffels heftige Abwehrbewegungen.

3'. Leichtes Strampeln mit den Vorderbeinen.

4'. Auf Kneifen des Schwanzes heftige Abwehrbewegungen.

5'. Kurzes Strampeln.

9'. Desgleichen.

12'. Desgleichen, ziemlich heftig.

16'. Auf Kneifen des Löffels kräftige Versuche, sich zu befreien.

17'. Immer noch lebhafte Bemühungen frei zu kommen.

18'. Maske abgenommen. Tier sitzt sofort aufrecht.

Versuch 94.

(9. XII. 1920.)

Kaninchen. Atmung eines Gemischs aus 78% Azetylen und 22% Sauerstoff.

0'. Maske aufgesetzt. Beginn der Azetyleneinatmung.

0' 30". Erträgt Seitenlage. Muskeltonus stark vermindert.

0' 45". Hornhautreflex sehr schwach.

3' 30". Auf Kneifen des Löffels keine Reaktion.

4'. Auf Kneifen des Schwanzes heftige Abwehrbewegung.

5'. Pupillen weit.

7' 30". Dauernd krampfhafte Laufbewegungen, vor allem der Vorderbeine.

9' 30". Hornhautreflex sehr schwach.

12' 30". Kneifen von Löffel und Schwanz ohne Wirkung. Die Laufbewegungen dauern an.

16'. Pupillen weit; Augäpfel vorgetrieben. Tier schreit.

17' 30". Hornhautreflex noch nicht völlig erloschen.

23'. Auf Kneifen keine Reaktion. Hornhautreflex noch vorhanden.

24'. Tier schreit immer noch.

29'. Noch zuckende Bewegungen, namentlich der Vorderbeine. Das Schreien hat aufgehört.

30'. Atmung mächtig beschleunigt und vertieft. Hornhautreflex stark herabgesetzt, aber vorhanden. Maske wird abgenommen. Sofort bemüht sich das Tier krampfhaft, sich aufzurichten.

31'. Vorderteil des Tieres aufgerichtet.

31' 10". In normaler Haltung. Das Tier erholt sich im Verlauf einiger Minuten vollständig; überlebt.

Die Versuche zeigen, daß eine Azetylenkonzentration von 55% im Gemisch mit Sauerstoff während 18 Minuten keine nennenswerte Betäubung beim Kaninchen hervorruft, während 78% Azetylen mit 22% Sauerstoff — also eine der atmosphärischen Luft entsprechende

Mischung — deutliche Erstickungserscheinungen auslöst. Meine Versuche mit dazwischenliegenden Konzentrationen haben bis jetzt noch zu keinem ganz klaren Ergebnis geführt. In einem Fall ist es gelungen, während 20 Minuten einen Zustand völliger Betäubung — Bewegungslosigkeit mit deutlich herabgesetzter Reflexerregbarkeit — zu erzeugen, während in den meisten Fällen Erstickungssymptome das Vergiftungsbild beherrschten. In diesen Versuchen muß das Tier unvermittelt die volle Konzentration einatmen; zweckmäßiger wäre vielleicht eine Anordnung, bei der diese Konzentration — wie in den Mäuseversuchen — erst allmählich erreicht wird.

Bei einem Kaninchen wurde das Verhalten des Blutdrucks während der Betäubung mit einem Azetylen-Sauerstoffgemisch untersucht.

Versuch 51.

(13. II. 1920.)

Einfluß von Azetylen (73 %) mit Sauerstoff auf den Blutdruck beim Kaninchen.

Kaninchen von 2300 g. Carotiskanüle steht mit einem Quecksilbermanometer, Trachealkanüle mit Müllerschen Ventilen (gesättigte Kochsalzlösung als Sperrflüssigkeit) in Verbindung. Das Einatmungsventil ist durch ein T-Stück einerseits mit der Luft, andererseits mit einem großen Kautschukbeutel verbunden, der ein Gemisch aus 73 % Azetylen und 27 % Sauerstoff enthält; durch Klemmschrauben kann entweder der eine oder der andere Weg gesperrt werden. Hinter dem Ausatmungsventil ist im Nebenschluß ein Wassermanometer mit Schwimmer zur Aufzeichnung der Atembewegungen angebracht.

Zeit		Blutdruck in mm Hg	Atemfrequenz in 1 Minute
4h 55′	Tier atmet Luft	100	72
4h 57′—4h 58′	Auf Azetylen umgeschaltet. Blutdruck steigt langsam an	—	—
5h 00′	—	128	—
5h 04′	Umschaltung auf Luft. Blutdruck fällt ziemlich jäh	128	—
5h 05′	—	90	—
5h 06′	Auf Azetylen umgeschaltet. Blutdruck steigt	—	—
5h 09′	—	122	—
5h 11′	—	122	88
5h 23′	Reiz: Kräftiges Kneifen der Nasenscheidewand mit der Pinzette. Atmung wird stark vertieft, Blutdruck	116	—
	steigt	140	60

Zeit		Blutdruck in mm Hg	Atem-frequenz in 1 Minute
5^h 32′	Atmung unregelmäßig	116	45
5^h 33′	Umschaltung auf Luft: Blutdruck fällt; Atmung wird seltener	—	—
5^h 34′	—	78	26
	Jetzt schmerzhafter Reiz: Sofort Einsetzen lebhafter Atmung und Blutdrucksteigerung		
5^h 35′	—	92	84
	Versuch abgebrochen.		

Während der Betäubung mit Azetylen steigt also der Blutdruck an und bleibt während der ganzen Dauer der Einatmung 7, bzw. 27 Minuten, erheblich über der Norm — wiederum ein Zeichen, daß hier eine besondere Form der Erstickung, nicht eine »Narkose« vorliegt. Nach den unter der Leitung von Zuntz ausgeführten Versuchen Goltsteins (12) wirkt Stickoxydul ganz entsprechend; auch dieses Gas steigert, in betäubender Konzentration eingeatmet, den Blutdruck (vgl. dazu auch Laffont 18). Auffällig ist das Verhalten des Tiers nach Beendigung der zweiten Azetyleneinatmung. Auf Zufuhr reiner Luft steigt die Zahl der Atemzüge nicht etwa an, sondern nimmt stetig ab; erst durch einen kräftigen Reiz wird die Atmung wieder in Gang gebracht und sofort sehr frequent. Dieser Übergang ist so plötzlich, daß man den Eindruck bekommt, der Reiz habe das Atemzentrum »im Schlaf gestört«.

Versuche am Menschen.

Hier sollen nur zwei Selbstversuche kurz mitgeteilt werden, die ich angestellt habe, um einen Eindruck von der Wirkung des Azetylens auf das Sensorium zu bekommen.

Versuch 92.

(6. XII. 1920.)

Wirkung eines Gemischs aus 54,6% Azetylen und 45,4% Sauerstoff auf den Menschen.

Von dem in Versuch 91 (S. 136) am Kaninchen wenig wirksamen Gemisch von 54,6% Azetylen und 45,4% Sauerstoff war noch ein Rest in dem Kautschuckbeutel verblieben. Von diesem Gemisch atmete ich, am Tisch stehend, ein, indem ich das Ansatzrohr des Beutels zwischen die

Lippen nahm, bei gehobenem Gaumensegel sehr tief inspirierte und durch die Nase ausatmete. Nach 6—8 Atemzügen Rauschen im Schädel; gleichzeitig ein dem Herzschlag synchron anschwellendes Ohrensausen. Gespräche werden noch gehört und wie im Halbschlaf verstanden; Gesichtseindrücke sind verschwommen, aber in der Nacherinnerung noch vorhanden. Der Versuch wird dadurch unterbrochen, daß die Nase trotz stärkster Willensanspannung bei der Einatmung nicht mehr verschlossen werden kann. Unmittelbar nach Unterbrechung der Einatmung bin ich nicht imstande, auf die Frage eines Anwesenden eine Antwort zu geben, weil sich weder ein Gedanke, noch ein Wort einstellt; beim Versuch zu gehen, leichtes Schwanken. Innerhalb weniger Sekunden verlieren sich alle Störungen mit Ausnahme einer leichten Unsicherheit in den Unterschenkeln; kein Kopfschmerz, kein Schwindel, keine Übelkeit. Die Einatmung des Gemischs war ganz leicht, ohne jede reflektorische Hemmung vor sich gegangen; keine Spur von Erstickungsgefühl. Der bittere Geschmack des Azetylens verlor sich schnell, schon in den ersten Atemzügen.

In diesem Versuch war das Bewußtsein nicht geschwunden, vielleicht, weil er zu früh unterbrochen wurde. Immerhin sind deutliche Störungen der Gehirntätigkeit aufgetreten; die dadurch ausgelösten Empfindungen werden durch die Bezeichnung »Rausch« sehr gut charakterisiert. Eine Ähnlichkeit dieses Zustands mit dem von Hermann (15) beschriebenen Bild der Wirkung von einem Gemisch aus 80% Stickoxydul und 20% Sauerstoff auf den Menschen ist unverkennbar.

Versuch 116.

(22. II. 1921.)

Wirkung eines Gemischs aus 68% Azetylen und 32% Sauerstoff auf den Menschen.

In diesem Versuch wurde das Gemisch (68% Azetylen mit 32% Sauerstoff) aus dem Kautschuckbeutel durch eine Kuhnsche Ventilmaske eingeatmet.

3^h 17′ p. m. Beginn der Einatmung.

3^h 17′ 30″. Sichtbarer Schweißausbruch an Stirn und Unterarmen. Pupillen sehr weit, so daß die Iris nur noch als schmaler Streifen wahrnehmbar ist.

3^h 18′. Auf kräftiges Kneifen der Haut über dem rechten Handgelenk keine Reaktion. 10 Sekunden später noch stärkeres Kneifen. Kurz darauf werden beide Arme und das rechte Bein gebeugt; ein Versuch, die Gliedmaßen zu strecken, begegnet starkem, federndem Widerstand. Würgbewegungen, rasselnde Atmung.

3^h 19′ 30″. Aussetzen der bisher regelmäßigen, frequenten Atmung.

3^h 20′. Maske abgenommen. Rasseln; Schaum in den Mundwinkeln. Pupillen weit. Langsames Erwachen.

3^h 21′. Alle Zeichen der Betäubung verschwunden. Während der ganzen Zeit keine auffällige Veränderung der Gesichtsfarbe; Puls dauernd kräftig.

Diesen objektiven Feststellungen sind noch einige subjektive Wahrnehmungen anzufügen. Die Einatmung des Gemischs geht glatt, ohne bewußte oder reflektorische Hemmung vor sich. Sehr schnell Gefühl von Wärme und Rauschen im Kopf und von großer Leichtigkeit in den Gliedern; kein Schwindelgefühl. 15 Sekunden nach Beginn der Einatmung bemerke ich bei dem Versuch, meine Arme zu bewegen, daß sie gelähmt sind; dann erlischt das Bewußtsein und fehlt etwa 3 Minuten lang völlig. An den Augenblick des Erwachens knüpft sich ein Traum eher angenehmer Art. Mit dem Erwachen stellt sich ein scharfes, kratzendes Gefühl im Rachen und in der Luftröhre ein, das durch das Aufsteigen von Mageninhalt — der Versuch war knapp 1 Stunde nach dem Mittagessen begonnen worden — verursacht ist. Etwa 2 Minuten später ist von den Wirkungen des Azetylens nichts mehr zurückgeblieben als ein deutliches Gefühl von Schwäche in den Unterarmen und Unterschenkeln, wie es nach heftiger seelischer Erregung vorkommt, das aber auch bald verschwindet. Nachwirkungen wurden nicht beobachtet; eine große Schläfrigkeit abends in der Sitzung einer wissenschaftlichen Gesellschaft kann nicht mit Sicherheit als Folge der Azetyleneinatmung aufgefaßt werden.

In diesem Versuch erlosch das Bewußtsein sehr rasch, höchstens 20 Sekunden nach Beginn der Einatmung und blieb während etwa 3 Minuten völlig aufgehoben. Die Betäubung mußte aus äußeren Gründen unterbrochen werden, hätte aber wohl ohne Gefahr noch längere Zeit unterhalten werden können; die Erholung erfolgte rasch und vollständig. Eine auffällige Erscheinung ist die während der Betäubung festgestellte Muskelkontraktur, die ich als »Enthirnungsstarre« auffassen möchte. Solche Kontrakturen wurden auch unter Stickoxydul häufig beobachtet, als man nach dem Vorschlag von Paul Bert mit Stickoxydul-Sauerstoffgemischen unter Druck Operationen an Menschen ausführte (vgl. die Berichte von Labbé und Péan bei Bert 4).

Alle Versuche dieses Abschnitts an Kalt- und Warmblütern zeigen klar, daß das Azetylen ein betäubendes Gas ist. Damit ist in zwei wesentlichen Punkten eine völlige Übereinstimmung zwischen Stickoxydul und Azetylen gegeben: Beide Gase sind ohne Einfluß auf anoxybiotische Prozesse, und beide Gase wirken auf höhere Tiere und auf den Menschen betäubend.

Veranlassung dazu, das Azetylen in den Kreis dieser Untersuchungen einzubeziehen, hatte die Überlegung gegeben, daß das Stickoxydul sich von anderen indifferenten Gasen, d. h. solchen, die mit Körperbestandteilen keine chemische Reaktion eingehen, Stickstoff, Wasserstoff, durch seine sehr viel höhere Wasserlöslichkeit unterscheidet, also rascher und in höherer Konzentration als diese

ins Blut aufgenommen wird. Daß ein Zusammenhang zwischen dieser physikalischen Eigenschaft und der betäubenden Wirkung besteht, wird dadurch wahrscheinlich, daß ein anderes indifferentes, in Wasser leicht lösliches Gas, das Azetylen, genau denselben Wirkungscharakter zeigt. Azetylen hat einen höheren Absorptionskoeffizienten als Stickoxydul; dementsprechend finden wir eine sehr viel intensivere betäubende Wirkung, die sich auch noch nachweisen läßt, wenn das Gas mit Sauerstoff vermischt zur Anwendung gelangt. Mit dieser stärkeren Wirksamkeit des Azetylens hängt wohl auch seine höhere Giftigkeit gegenüber Stickoxydul und Wasserstoff zusammen, wie sie in Versuch 95 am Frosch (S. 114) festgestellt worden ist.

Daß zwei chemisch so außerordentlich verschiedene Stoffe, die nur eine einzige physikalische Eigenschaft, eben die hohe Löslichkeit in Wasser, gemein haben, sich pharmakologisch so nahe stehen, fordert dazu auf, in dieser Eigenschaft die Ursache oder die Hauptbedingung der betäubenden Wirkung zu suchen. Bei beiden Gasen kommt die Betäubung nach meinen Versuchen dadurch zustande, daß die Oxydationsprozesse im Gehirn, vornehmlich im Großhirn, gestört werden. Eine solche Störung kann in anderen Fällen z. B. dadurch eintreten, daß der Sauerstoffdruck im Blut erheblich herabgesetzt ist. Dann macht sich die mangelhafte Versorgung des Körpers mit Sauerstoff zuerst an den Zellen des Großhirns geltend, den »empfindlichsten« des Körpers, d. h. denen, wo die geringste Funktionsverminderung augenfällige Erscheinungen hervorruft, und führt zu Bewußtseinsstörungen, wie sie bei der Bergkrankheit und bei Ballonfahrten auftreten oder experimentell in der pneumatischen Kammer hervorgerufen werden können. Diese Zustände haben eine unverkennbare Ähnlichkeit mit der Betäubung durch Stickoxydul oder Azetylen. So weisen nach Zuntz (34) die Beschwerden der Bergkrankheit klar auf Störungen der Hirnfunktion, speziell des Großhirns hin; auffällig ist die Schlafsucht, auch ohne vorhergegangene Anstrengung; Herabsetzung der Körpertemperatur wird — allerdings nicht regelmäßig — beschrieben. Noch deutlicher zeigt sich die Ähnlichkeit zwischen den Erscheinungen der Anoxämie und der Betäubung durch die beiden Gase, wenn die Abnahme des Sauerstoffdrucks rascher eintritt, ehe Zeit zur Gewöhnung gegeben ist, wie bei Luftfahrten oder bei Versuchen in der pneumatischen Kammer. Unter diesen Bedingungen können rauschartige Zustände auftreten (Barcroft (2)); bei steigender Luftverdünnung beobachtet man nach Zuntz »zunehmende Müdigkeit und Schläfrigkeit, die schließlich so unwiderstehlich wird, daß man in einen Schlaf verfällt, aus dem man nur mit Mühe aufgerüttelt

werden kann. Irgendein körperliches Unbehagen tritt gewöhnlich nicht auf. Atemnot und Herzklopfen bestehen meist nicht; manchmal etwas seufzende, tiefe Atemzüge«. Stellen wir uns vor, daß diese Symptome etwas verstärkt und in rascherer Folge eintreten, dann haben wir das Bild der Azetylenbetäubung.

Die Blutgase in der Betäubung durch Stickoxydul und Azetylen.

Es war vor allem die Unwirksamkeit des Stickoxyduls und Azetylens auf anoxybiotische Vorgänge, die zu der Annahme geführt hat, daß der Betäubung durch die beiden Gase eine Hemmung der Oxydationen im Zentralnervensystem zugrunde liegen müsse. Diese Annahme erhält eine weitere Stütze durch die Übereinstimmung zwischen dem Bild der anoxischen Erstickung und der Betäubung durch Stickoxydul und Azetylen. Die bei der Vergiftung durch diese Gase angenommene Störung der Oxydationen im Gehirn kann nun entweder daher kommen, daß der Sauerstoff nicht in genügender Menge in die Nervenzelle gelangt, oder daß die Verwertung des Sauerstoffs in der Zelle gestört ist. Unter physiologischen Verhältnissen ist die Sauerstoffversorgung jeder Körperzelle abhängig von dem Teildruck des Sauerstoffs im Plasma der Kapillaren und in der Zelle selbst, d. h. von dem Druckgefälle; die Sauerstoffspannung in der Gewebslymphe kann hier außer Betracht bleiben, weil sie offenbar mit der des Blutplasmas praktisch übereinstimmt. Nun ist die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutplasmas unter physiologischen Bedingungen unverändert; die geringste Verminderung wird sofort durch Dissoziation von Oxyhämoglobin ausgeglichen. Eine Verminderung des Sauerstoffdrucks im Plasma, »Anoxämie«, tritt dann ein, wenn die Menge des Oxyhämoglobins im Blut herabgesetzt ist. Dies kann seinen Grund haben in einer Verminderung des Hämoglobins (Anämie), in der Verbindung des Blutfarbstoffs mit einem anderen Gas (Kohlenoxydvergiftung) oder, wie bei der Bergkrankheit, in einer Herabsetzung der Sauerstoffspannung in der Atemluft. Wenn wir nun erwägen, wo der Vorgang angreift, der im Lauf der Betäubung durch die beiden Gase schließlich zu einer Hemmung der Oxydationen in der Nervenzelle führt, so kommen dafür hauptsächlich folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Die Gase verbinden sich mit dem Blutfarbstoff und bewirken dadurch eine Verminderung der Oxyhämoglobinbildung.

2. Die Gase lassen zwar den Blutfarbstoff intakt, stören aber in anderer Weise die Aufnahme des Sauerstoffs ins Blut.

3. Unter dem Einfluß der im Blut gelösten Gase wird die Abgabe des Sauerstoffs von den Blutkörperchen ans Plasma gehemmt; der Sauerstoffdruck des Plasmas wird verringert.

4. Die Diffusion des Sauerstoffs aus dem Plasma der Kapillaren in die Zelle wird durch die Gegenwart der Gase gestört.

5. Der Sauerstoff kommt zwar in derselben Menge in die Zelle wie unter normalen Verhältnissen, aber gleichzeitig treten erhebliche Mengen indifferenter Gase ein und stören einen für die Zelltätigkeit wichtigen Prozeß, bei dem Sauerstoff verbraucht wird.

Ich verzichte auf eine kritische Erörterung dieser verschiedenen Möglichkeiten, da sie alle der experimentellen Prüfung zugänglich sind. Das Studium der Literatur ergibt im ganzen eine geringe Ausbeute; bei beiden Gasen ist eigentlich nur die erste Frage eingehend bearbeitet worden.

Eine Bindung von Stickoxydul an Hämoglobin ist schon von Hermann (15) auf Grund von Blutgasanalysen mit Hilfe des Differentialmanometers abgelehnt worden: Stickoxydul wird vom Blut rein physikalisch gelöst; ein Befund, der mehrfach, zuletzt in sorgfältigen Untersuchungen von Siebeck (28) bestätigt worden ist. Dieser Forscher hat ferner gefunden, daß Stickoxydul von Blut in etwas höherem Maße aufgenommen wird als von reinem Wasser; zwischen Plasma und Blutkörperchen verteilt sich das Gas zugunsten der letzteren (vgl. dazu auch Nicloux (23)).

Was das Verhalten von Azetylen zu Blut betrifft, so haben Bistrow und Liebreich (5) in einer vorläufigen Mitteilung — der keine weitere gefolgt ist — angegeben, daß dieses Gas, ähnlich wie Kohlenoxyd, mit Hämoglobin eine Verbindung von geringer Festigkeit bilde. Diese Auffassung ist zuerst von Hermann (16) nach Versuchen von Edith Walker, später von einer Reihe anderer Autoren, Rosemann (25), Brociner (6), Gréhant (13, 14), Lewin, Miethe und Stenger (20), experimentell widerlegt worden. Mit Azetylen gesättigtes Blut unterscheidet sich spektroskopisch nicht von sauerstofffreiem; das Gas läßt sich glatt auspumpen, wird demnach geradeso physikalisch vom Blut absorbiert wie Stickoxydul. Wenn also der Betäubung durch die beiden Gase, Stickoxydul und Azetylen, eine Anoxämie zugrunde liegen sollte, so kann sie nicht auf dem Wege der Blockierung des Hämoglobins zustande kommen, wie bei der Kohlenoxydvergiftung.

Die Frage, ob in der Betäubung durch Stickoxydul eine Verminderung der Sauerstoffspannung im Blut vorkommt, läßt sich nicht einfach entscheiden, weil eine deutliche Wirkung dieses Gases nur

dann festzustellen ist, wenn es unverdünnt eingeatmet wird. In diesem Falle sinkt naturgemäß der Sauerstoffgehalt des Blutes rasch ab: So haben Jolyet und Blanche (17) beim Hund einen Sauerstoffgehalt von 2—3%, Oliver und Garrett (24) beim Kaninchen nach 4 Minuten dauernder Einatmung von 3,5% gefunden. Die erstgenannten Autoren schließen daraus, daß die Stickoxydulbetäubung eine reine Erstickung sei, weil nach Versuchen von Paul Bert Hunde bei Sauerstoffentziehung anästhetisch werden, wenn der Sauerstoffgehalt des Bluts unter 3% sinkt. In den Versuchen von Oliver und Garrett ist der Kohlensäuregehalt herabgesetzt, offenbar infolge der gesteigerten Lungenventilation; dem Sauerstoffgehalt von 3,5% im Arterienblut entspricht ein Kohlensäuregehalt von nur 15,7%, während das venöse Blut 5,2% Sauerstoff und 39% Kohlensäure enthält. Hier wäre also der Typus der anoxischen Erstickung gegeben: starke Verminderung des Sauerstoffgehalts ohne entsprechenden Anstieg der Kohlensäure. Aber hier liegt ein Endstadium der Stickoxydulvergiftung vor, während wir die Anästhesie schon nach den ersten Atemzügen erzielen, zu einer Zeit, wo der Sauerstoffgehalt sicher noch nicht so stark gesunken ist. Über den Sauerstoffgehalt in diesem Stadium liegen keine Untersuchungen vor. Ebensowenig ist es bekannt, wie der Sauerstoffgehalt des Bluts sich ändert, wenn mit einem Gemisch von Stickoxydul und Sauerstoff durch Anwendung von Überdruck nach dem Verfahren von Paul Bert volle Betäubung zustande kommt. Nach Einwirkung eines solchen Gemischs (80% Stickoxydul und 20% Sauerstoff) unter gewöhnlichem Druck haben Jolyet und Blanche beim Hund im Arterienblut 18—20% Sauerstoff, also einen Wert gefunden, der vom physiologischen nicht abweicht. Ein solches Gemisch wirkt bei Versuchstieren nicht betäubend, bringt aber nach Hermann (15) beim Menschen deutliche zentrale Störungen in Form eines rauschartigen Zustandes hervor. Damit wäre also erwiesen, daß Stickoxydul auch dann auf das Gehirn wirkt, wenn das Arterienblut mit Sauerstoff gesättigt ist.

Sauerstoffbestimmungen im Blut azetylenvergifteter Tiere sind anscheinend nicht gemacht worden. Hier liegen die Verhältnisse für die Prüfung der Frage sehr viel günstiger, weil auch bei reichlichem, den der Luft sogar übersteigendem Sauerstoffgehalt der Atmungsluft unter gewöhnlichem Druck Betäubung eintritt. Wenn in diesem Fall in tiefer Betäubung eine Verminderung der Sauerstoffspannung im Blut gefunden würde, wäre sie nicht, wie in den angeführten Stickoxydulversuchen, auf das mangelhafte Sauerstoffangebot, sondern auf eine Störung im Mechanismus der Sauerstoffaufnahme zu beziehen.

Die einfachste Versuchsanordnung zur Entscheidung dieser Frage ist die, Blut außerhalb des Körpers mit einem betäubend wirkenden Azetylensauerstoffgemisch ins Gleichgewicht zu bringen und dann seinen Sauerstoffgehalt zu bestimmen. Ich habe solche Versuche in Angriff genommen, und zwar habe ich mich der Barcroftschen Methode[1]) bedient, namentlich deshalb, weil die Untersuchungen unter Umständen auf die Bestimmung der Blutgase eines Tiers im Verlauf der Azetylenbetäubung ausgedehnt werden sollten, wo nur kleine Blutmengen für die Analyse zur Verfügung stehen.

Schon die ersten Versuche zeigten, daß die Barcroftsche Methode nicht ohne weiteres dazu geeignet ist, den Sauerstoffgehalt azetylenhaltigen Bluts zu bestimmen. Füllt man das eine Gefäß des Differentialmanometers mit Blut, das mit einem Gemisch aus Azetylen und Sauerstoff (z. B. 73 und 27%) ins Gleichgewicht gebracht worden war, das andere mit arterialisiertem Blut, dann wird beim Schütteln so viel Azetylen entbunden, daß die durch Ferrizyankalium in Freiheit gesetzte Sauerstoffmenge dagegen gar nicht in Betracht kommt. Nach mancherlei Versuchen ist es gelungen, diesen Übelstand wenigstens bis zu einem gewissen Grad auszuschalten. Als hämolysierende Flüssigkeit wurde nicht, wie gewöhnlich, verdünntes Ammoniak, sondern eine ammoniakalische Silberlösung (n/20, dargestellt durch Versetzen einer n/10 Silbernitratlösung mit soviel Ammoniak, bis die Flüssigkeit eben wieder klar ist, und Ergänzung mit Wasser zum doppelten Volum) verwendet. Beim vorsichtigen Mischen und Schütteln des untergeschichteten Bluts mit dieser Flüssigkeit wird das Azetylen als Silberverbindung zurückgehalten. Die Überführung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin leidet dabei an sich nicht; die entbundenen Sauerstoffmengen waren aber stets, auch bei der Analyse gewöhnlichen arteriellen Bluts, vielleicht infolge der ungenügenden Hämolyse, viel zu gering.

Es ist deshalb nicht gelungen, den Sauerstoffgehalt des Azetylenblutes zu bestimmen. Dagegen konnte auf indirektem Wege geschlossen werden, daß er jedenfalls nicht vermindert ist. Wenn ein Gefäß des Manometers mit Blut, das mit einem Azetylengemisch von 20% Sauerstoffgehalt im Gleichgewicht steht, das andere mit arteriellem Blut beschickt wird, und wenn durch Anwendung der ammoniakalischen Silberlösung dafür gesorgt wird, daß alles Azetylen in der Flüssigkeit zurückbleibt, dann müßte sich ein geringerer Sauerstoffgehalt des Azetylenblutes beim einfachen Schütteln ohne Zusatz von Ferrizyankalium zeigen. Es müßte nämlich in diesem Falle die Sperrflüssigkeit des Manometers auf der Seite des Azetylen-

1) Bei der Einübung der Methode und bei meinen Versuchen wurde ich von Herrn Professor Hermann Straub (Halle) durch briefliche Ratschläge in liebenswürdigster Weise unterstützt.

blutes steigen, weil aus der überstehenden Luft Sauerstoff aufgenommen würde. Tatsächlich verändert sich der Stand des Manometers nicht; das Azetylen wird von der Silberlösung quantitativ absorbiert, Sauerstoff wird nicht aufgenommen.

Hier bestände noch die Möglichkeit, daß ebensoviel Azetylen abgegeben wie Sauerstoff aufgenommen wird. Weitere Versuche haben indessen ergeben, daß bei Unterschichtung unter ammoniakalische Silberlösung von Blut, das mit reinem, sauerstofffreiem Azetylen im Gleichgewicht steht, beim Schütteln ebensoviel Sauerstoff aufgenommen wird, wie von einer andern, mit Wasserstoff reduzierten Blutprobe.

Aus diesen Versuchen geht bis jetzt nur das eine hervor, daß Blut sich beim Schütteln mit Gasgemischen genau so mit Sauerstoff sättigt, wenn Azetylen, wie wenn Stickstoff zugegen ist; ein tieferer Einblick in den Mechanismus der Azetylen- und damit auch der Stickoxydulwirkung ist von weiteren Versuchen zu erhoffen.

Aus allen meinen Versuchen ergibt sich die Notwendigkeit, Stickoxydul und Azetylen von den narkotischen Stoffen der Alkohol-Chloroformgruppe abzutrennen. Neben der Gruppe dieser echten Narkotika, die in gleicher Weise alle lebendige Substanz beeinflussen, steht die Gruppe der betäubenden Gase, von deren Wirkung ausschließlich sauerstoffbedürftige Systeme betroffen werden. Das entscheidende physikalische Merkmal dieser Gase ist die hohe Wasserlöslichkeit; als charakteristisch für die echten Narkotika wird ihre »Lipoidlöslichkeit«, d. h. ein hoher Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ angesehen. Es schien mir nun von Interesse, diesen Koeffizienten bei Stickoxydul und Azetylen kennen zu lernen. Solche Bestimmungen liegen nicht vor; erst nachdem ich meine Versuche über diese Frage abgeschlossen hatte, erschien eine Arbeit von K. H. Meyer und Gottlieb-Billroth (22) mit einer Bestimmung des Löslichkeitskoeffizienten von Stickoxydul in Öl. Der dabei gefundene Wert gestattet, dieses Gas zwanglos unter die Narkotika einzureihen, ein Befund, der nach dem Gesagten als ein zufälliges Zusammentreffen aufgefaßt werden muß.

Bestimmung des Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ für Stickoxydul und Azetylen.

Zur Ermittlung des Teilungskoeffizienten wurde die Löslichkeit der Gase in Wasser und in Öl unter gleichen Bedingungen bestimmt, und aus

den gefundenen Werten der Koeffizient berechnet. Die Löslichkeit wurde in der Weise ermittelt, daß die Abnahme eines gemessenen Gasvolums nach Schütteln mit einem bekannten Volum Wasser oder Öl bestimmt wurde. Diese Untersuchungen wurden in demselben Apparat vorgenommen, der für die Azetylenanalyse beschrieben worden ist; nur wurde die Hempelsche Pipette durch ein Erlenmeyerkölbchen von 50 ccm Inhalt ersetzt, das durch einen Kautschuckstopfen mit dem einen Schenkel des Dreiweghahns in Verbindung gebracht werden konnte. Die Buntebürette wurde bis zum Dreiweghahn mit dem reinen Gas gefüllt; von da ab bis zum Flüssigkeitsspiegel war Luft in dem Apparat enthalten. Beide Gasräume wurden durch Ausmessen bzw. Auswägen möglichst genau bestimmt; aus diesen Werten ergibt sich der Teildruck des Gases, unter dem die Absorption stattfand. Das Wasser wurde vor dem Versuch 30 Minuten im Sieden erhalten und dann rasch mit Eiswasser auf die Raumtemperatur abgekühlt; das Olivenöl wurde 30—60 Minuten lang in einer Schale auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und dann ebenfalls rasch abgekühlt. Die Bestimmung erfolgte in beiden Fällen erst, wenn vollständiger Temperaturausgleich eingetreten war.

Versuch 73.

(2.—5. III. 1920.)

Bestimmung der Löslichkeit von Stickoxydul und Azetylen in Wasser und Öl.

a) Löslichkeit von Azetylen in Wasser.

$t = 20^{\circ}$, $p = 746$ mm.

40,3 ccm Azetylen + 30,7 ccm Luft werden mit 25 ccm Wasser geschüttelt, bis keine Volumabnahme mehr festzustellen ist.

25 ccm Wasser absorbieren:	17,90 ccm Azetylen
	17,80 » »
im Mittel:	17,85 ccm Azetylen.

Der Teildruck des Azetylens beträgt 423,4 mm Hg; daraus berechnet sich für 760 mm eine von 25 ccm Wasser aufgenommene Azetylenmenge von 32,04 ccm; Löslichkeit (von 1 ccm Wasser aufgenommene Gasmenge) bei $20^{\circ} = 1,282$ ccm.

b) Löslichkeit von Stickoxydul in Wasser.

$t = 20,5^{\circ}$, $p = 750$ mm.

40,3 ccm Stickoxydul + 30,7 ccm Luft mit 25 ccm Wasser geschüttelt, bis das Gasvolum konstant bleibt.

25 ccm Wasser absorbieren:	12,2 ccm Stickoxydul
	12,0 » »
im Mittel:	12,1 ccm Stickoxydul.

Eine entsprechend durchgeführte Rechnung ergibt für die Löslichkeit von Stickoxydul in Wasser von 20,5° bei 760 mm Druck den Wert 0,864 ccm.

c) Löslichkeit von Azetylen in Öl.

$t = 20°$, $p = 741$ mm.

40,3 ccm Azetylen + 28,2 ccm Luft mit 25 ccm Olivenöl bis zum Eintritt konstanten Volums geschüttelt.

25 ccm Olivenöl absorbieren: 25,7 ccm Azetylen
25,5 » »

im Mittel: 25,6 ccm Azetylen

Daraus ergibt sich die Löslichkeit von Azetylen in Olivenöl zu 1,785 ccm.

d) Löslichkeit von Stickoxydul in Öl.

$t = 20{,}5°$, $p = 741$ mm.

40,3 ccm Stickoxydul + 28,2 ccm Luft werden mit 25 ccm Olivenöl bis zum Eintritt konstanten Volums geschüttelt.

25 ccm Olivenöl absorbieren: 23,7 ccm Stickoxydul
23,1 » »

im Mittel: 23,4 ccm Stickoxydul.

Die Löslichkeit von Stickoxydul in Olivenöl beträgt also 1,632 ccm.

Die gefundenen Werte sind in der folgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Löslichkeit von Azetylen und Stickoxydul in Wasser und Öl.

	Lösungsmittel	Temperatur in °	Löslichkeit in ccm
Azetylen	Wasser	20	1,282
»	Öl	20	1,785
Stickoxydul	Wasser	20,5	0,864
»	Ol	20,5	1,632

Diese Werte können keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen; dafür ist schon der Ablesefehler bei meiner Apparatur zu groß. Ferner wurde z. B. keine Korrektur für die Löslichkeit von Stickstoff und Wasserstoff in Öl und Wasser angebracht. Da aber die Bestimmungen alle unter denselben Bedingungen ausgeführt worden sind, dürfte die relative Genauigkeit genügend groß sein, um zuverlässige Werte für die Teilungskoeffizienten zu ergeben.

Aus den oben zusammengestellten Zahlen für die Löslichkeit berechnet sich der Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ für Azetylen zu **1,39**, für Stickoxydul zu **1,89**.

Wir sehen also einmal, daß beide Gase in Olivenöl leichter löslich sind als in Wasser. Ob diese Eigenschaft für die Wirkung irgendeine Bedeutung hat, läßt sich kaum sagen. Um die Frage zu entscheiden, müßte man ein indifferentes, in Wasser leicht lösliches Gas von geringer Löslichkeit in Öl auf seine pharmakologische Wirksamkeit prüfen. Leider scheint es, soweit ich unterrichtet bin, weder unter den eigentlichen Gasen, noch unter den leichtflüchtigen Substanzen einen Stoff von diesen Eigenschaften zu geben; von allen, die in Wasser leicht löslich sind, ist nach ihrer Konstitution oder ihrem Verhalten zu organischen Lösungsmitteln anzunehmen, daß sie von Öl unverhältnismäßig viel leichter gelöst werden.

Der Löslichkeitskoeffizient von Azetylen in Öl ist etwas, aber nur wenig höher als der des Stickoxyduls; bedeutend größer sind die Unterschiede der Löslichkeit beider Gase in Wasser. Auch daraus scheint mir wieder zu folgen, daß die »Lipoidlöslichkeit« bei der Wirkung dieser Gase gegenüber der Wasserlöslichkeit keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielt. Ob zwischen dem Teilungskoeffizienten — der bei Stickoxydul höher ist als bei Azetylen — und der Wirksamkeit der beiden Gase eine Beziehung besteht, ließe sich nur durch Versuche an Wassertieren feststellen.

Der Gruppe der Inhalationsanästhetika, d. h. derjenigen Stoffe, die von den Lungen aus ins Blut aufgenommen werden und eine Störung des Bewußtseins mit Aufhebung der Schmerzempfindung verursachen, gehören also zwei Reihen von Stoffen an, deren Wirkung sich in ihrem Mechanismus wesentlich unterscheidet. Auf der einen Seite stehen die echten »Narkotika«, auf der anderen die »betäubenden Gase«. Möglicherweise gibt es Übergänge zwischen diesen beiden Gruppen. Man könnte daran denken, daß Narkotika, deren Dämpfe leicht wasserlöslich sind, wie Äther oder Äthylchlorid (Frey 10), in den Fällen betäubend, d. h. durch Störung der Oxydationen im Gehirn wirken, wo sie in hoher Konzentration und unter Beschränkung der Sauerstoffzufuhr veratmet werden. Praktisch wird zwischen dieser Art der Anästhesierung, dem »Rausch«, und der eigentlichen Narkose ziemlich scharf unterschieden; der Unterschied könnte aber, wie angedeutet, tiefer begründet sein. Eine experimentelle Sicherung einer solchen Auffassung ist mir bis jetzt nicht gelungen; manches spricht für ihre Richtigkeit: So neben der Notwendigkeit, bei der

Einleitung des Rausches die Luftzufuhr zu vermindern, das Verhalten des Blutdrucks, der hier im Gegensatz zur eigentlichen Narkose ansteigt.

Zusammenfassung.

Stickoxydul im Gemisch mit Luft oder Sauerstoff ist nicht deshalb unwirksam, weil sein Teildruck herabgesetzt ist, sondern weil die Gegenwart einer erheblichen Sauerstoffmenge die betäubende Wirkung nicht aufkommen läßt. Lebensäußerungen, die nicht an das Vorhandensein von Sauerstoff gebunden sind, werden von Stickoxydul so wenig beeinflußt wie von einem indifferenten Gas. Daraus folgt, daß die betäubende Wirkung des Stickoxyduls auf einer Störung der Sauerstoffaufnahme oder -verwertung durch die Nervenzellen beruht, eine Annahme, für die unter anderem die Ähnlichkeit zwischen dem Bild des Stickoxydulrausches und der anoxischen Erstickung (Bergkrankheit) spricht. Daß dem Stickoxydul gegenüber anderen indifferenten Gasen eine solche Wirkung zukommt, wird mit einer vorstechenden physikalischen Eigenschaft dieses Gases in Zusammenhang gebracht, seiner leichten Löslichkeit in Wasser, die schnell zur Aufnahme einer großen Gasmenge ins Blut führt.

Die Richtigkeit einer solchen Vermutung wird erwiesen durch Versuche mit einem anderen indifferenten, in Wasser leicht löslichen Gas, dem Azetylen. Azetylen zeigt in seinen Wirkungen die größte Ähnlichkeit mit Stickoxydul: anoxybiotische Vorgänge bleiben unbeeinflußt; höher entwickelte Tiere, auch der Mensch, werden rasch betäubt; entsprechend seiner höheren Wasserlöslichkeit ist Azetylen auch wirksamer, so daß noch bei Gegenwart erheblicher Sauerstoffmengen Betäubung eintritt. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, Tiere für längere Zeit in tiefer Betäubung zu halten, ohne — wie bei Stickoxydul — zur Anwendung von Überdruck genötigt zu sein; an der weißen Maus sind solche Versuche über 8 Stunden lang fortgesetzt worden. Eine solche Dauer der Betäubung wird außer durch das Fehlen schädlicher Kreislaufswirkungen dadurch ermöglicht, daß unter der Wirkung des Azetylens die Verbrennungsprozesse im Organismus mächtig eingeschränkt werden, ein »Winterschlaf« eintritt.

Auf welche Weise die Störung der Oxydationen im zentralen Nervensystem nach der Einatmung von Stickoxydul oder Azetylen zustande kommt, ist noch nicht klar. Bis jetzt konnte nur gezeigt werden, daß die Aufnahme von Sauerstoff durch das Blut bei Gegenwart von Azetylen nicht vermindert ist.

Die Versuche zwingen dazu, eine scharfe Trennung zu machen zwischen der Gruppe der echten »lipoidlöslichen« Narkotika und der Gruppe der betäubenden Gase, des Stickoxyduls und des Azetylens.

Literatur.

1. Aszódi, Z., Beitrag zur Kenntnis der chemischen Wärmeregulation der Säugetiere. II. Über künstlich erzeugte winterschlafähnliche Zustände an Mäusen. Bioch. Zeitschr. 1921, Bd. 113, S. 170. — 2. Barcroft, Joseph, President. adress on anoxaemia. Lancet 1920, Bd. 199, S. 485; angeführt nach Ber. über die ges. Physiol. 1921, Bd. 4, S. 239. — 3. Bert, Paul, Sur la possibilité d'obtenir, à l'aide du protoxyde d'azote, une insensibilité de longue durée, et sur l'innocuité de cet anesthésique. C. r. acad. d. sc. 1878, Bd. 87, S. 728. — 4. Derselbe, Anesthésie par le protoxyde d'azote mélangé d'oxygène et employé sous pression. Ebenda 1879, Bd. 89, S. 132. — 5. Bistrow, A., und Liebreich, O., Über die Wirkung des Azetylens auf das Blut. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1868, Bd. 1, S. 220. — 6. Brociner, L., Sur la toxicité de l'acétylène. C. r. acad. d. sc. 1895, Bd. 121, S. 773. — 7. Bunge, G., Über das Sauerstoffbedürfnis der Darmparasiten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1883, Bd. 8, S. 48. — 8. Derselbe, Weitere Untersuchungen über die Atmung der Würmer. Ebenda 1890, Bd. 14, S. 318. — 9. Ebbecke, U., Chronische Narkosewirkung und rhythmische Reflexe. Archiv für die ges. Physiol. 1920, Bd. 179, S. 73. — 10. Frey, Ernst, Die Chloräthylkonzentration im Blute der Warm- und Kaltblüter. Bioch. Ztschr. 1912, Bd. 40, S. 29. — 11. Gildemeister, M. und Heubner, W., Die Chlorpikrinvergiftung. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 13, S. 291. — 12. Goltstein, Martin, Über die physiologischen Wirkungen des Stickoxydulgases. Arch. f. d. ges. Physiol. 1878, Bd. 17, S. 331. — 13. Gréhant, N., Sur la toxicité de l'acétylène. C. r. acad. d. sc. 1895, Bd. 121, S. 564. Diskussionsbemerkungen von Berthelot und Moissan. — 14. Derselbe, Recherches physiologiques sur l'acétylène. Arch. de physiol. norm. et path. 1896, Jahrg. 28, 5. Ser. Bd. 8, S. 104. — 15. Hermann, Ludimar, Über die physiologischen Wirkungen des Stickoxydulgases. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Reichert und Du Bois-Reymond) 1864, S. 521. — 16. Derselbe, Lehrbuch der experiment. Toxikologie. Berlin 1874. — 17. Jolyet, F., und Blanche, T., Recherches expérim. sur l'action du gaz protoxyde d'azote. C. r. acad. d. sc. 1873, Bd. 77, S. 59. — 18. Laffont, M., Influence de l'anesthésie par inhalation de protoxyde d'azote pur sur diverses fonctions de l'économie. Ebenda 1886, Bd. 102, S. 176. — 19. Landolt-Börnstein, Physikalisch-chemische Tabellen. 4. Aufl. Berlin 1912. — 20. Lewin, L., Miethe, A. und Stenger, E., Das Verhalten von Azetylen zu Blut. Arch. f. d. ges. Physiol. 1909, Bd. 129, S. 603. — 21. Martin, Claude, Sur l'anesthésie prolongée et continue par le mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène sous pression (méthode Paul Bert). C. r. acad. d. sc. 1888, Bd. 106, S. 290. — 22. Meyer, Kurt H. und Gottlieb-Billroth, Hans, Theorie der Narkose durch Inhalationsanästhetika. Ztschr. f. physiol. Chem. 1920, Bd. 112, S. 55. — 23. Nicloux, Maurice, Les anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique. Paris 1908. — 24. Oliver, Th. und Garrett, F. C., An analysis of the gases of the blood during chloroform, ether, bichloride of methylene and nitrous oxide anaesthesia. Lancet 1893. Jahrg. 71, Bd. 2, S. 625. — 25. Rosemann, Rudolf, Über die Giftigkeit des Azetylens. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 179. — 26. Santesson,

C. G., und Malmgren, R., Einiges über die Wirkung von Jodphosphonium. Ein Beitrag zur Lehre von der akuten Phosphorvergiftung. Skand. Archiv für Physiol. 1904, Bd. 15, S. 420. — 27. Santesson, C. G., Versuche über die Wirkung von Phosphorwasserstoff. Festschrift für Pawlow 1904, S. 1. (Arch. d. sc. biol. St. Petersburg, Bd. 11, Suppl.). — 28. Siebeck, R., Über die Aufnahme von Stickoxydul im Blut. Skand. Archiv für Physiol. 1909, Bd. 21, S. 368. — 29. Treadwell, W. D. und Tauber, F. A., Ein Beitrag zur gasanalytischen Trennung von Azetylen, Äthylen und Benzol. Helv. Chim. Act. 1919, Bd. 2, S. 601. — 30. Warburg, O. und Wiesel, R., Über die Wirkung von Substanzen homologer Reihen auf Lebensvorgänge. Arch. f. d. ges. Physiol. 1912, Bd. 144, S. 465. — 31. Weinland, Ernst, Über Kohlehydratzersetzung ohne Sauerstoffaufnahme bei Ascaris, einen tierischen Gärungsprozeß. Zeitschr. f. Biol. 1901, Bd. 42, S. 55. — 32. Winterstein, Hans, Beiträge zur Kenntnis der Narkose. I. Kritische Übersicht über die Beziehungen zwischen Narkose und Sauerstoffatmung. Biochem. Ztschr. 1913, Bd. 51, S. 143. — 33. Derselbe, Die Narkose in ihrer Bedeutung für die allgemeine Physiologie. Berlin 1919. — 34. Zuntz, N., Loewy, A., Müller, Franz und Caspari, W., Höhenklima und Bergwanderungen. 1906.

VII.

Aus der 1. Inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Direktor: Prof. F. Umber.)

Blutzuckerstudien.

I. Kritik der Blutzuckerbestimmungsmethoden und des Schwellenwertbegriffes.

Von
Dr. Max Rosenberg,
Oberarzt der Abteilung.

Die Untersuchung des Blutzuckers hat sich als eine regelmäßige, periodisch ausgeführte und wiederholte Untersuchungsmethode bei allen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, insbesondere bei allen Zuckerkranken, erst während des letzten Jahrzehnts in die Klinik eingebürgert. Eine ausgedehntere und häufigere Anwendung dieser Untersuchung wurde ermöglicht durch die Ausarbeitung von Mikromethoden, die es ermöglichten, ohne die Zuverlässigkeit der Resultate einzuschränken, die zu untersuchende Blutmenge auf einige Tropfen zu reduzieren. Wir sind aber in der Vervollkommnung unserer Methodik, wie ich gleich eingangs hervorheben möchte, noch keineswegs soweit gekommen, wie es für die Klärung vieler klinischer und physiologisch-pathologischer Fragen wünschenswert wäre.

Der Hauptmangel unserer üblichen Blutzuckerbestimmungsmethoden liegt wohl darin, daß sie nicht den Zucker als solchen, sondern das Gemisch sämtlicher reduzierender Substanzen im Blute erfassen, deren Hauptrepräsentanten allerdings der Zucker für gewöhnlich darstellt. Wenn wir uns nun auch in vielen Fällen damit begnügen können, daß der tatsächliche Blutzucker um ein geringes niedriger ist als wir ihn gewöhlich angeben, so kann in manchen andern Fällen das Resultat infolge einer stärkeren Mit-

reduktion zu erheblich erhöhten Werten führen, die zu Fehlschlüssen Veranlassung geben können und dies auch wohl schon getan haben. Ich denke hier vor allem an die Erhöhung stickstoffhaltiger reduzierender Substanzen im Blut, die bekanntlich bei gewissen Krankheitszuständen, besonders bei Niereninsuffizienz, eine recht beträchtliche sein kann. Die bei akuten und besonders bei chronischen Azotämien in der Literatur niedergelegten Blut-»Zucker«-Werte sind daher teilweise um eine erhebliche, aber unbekannte Menge zu hoch. Es soll keineswegs geleugnet werden, daß in solchen Fällen eine echte Hyperglykämie bestehen kann, und daß sie vielleicht in irgend einem Zusammenhang mit der pathologischen Nierendichtung steht, aber diese Tatsache läßt sich nicht allein aus der erhöhten Reduktion des enteiweißten Blutes folgern, sondern müßte unter Zuhilfenahme anderer Untersuchungsmethoden bewiesen werden, wie später gezeigt werden soll. Die Vermeidung dieser Fehlerquellen durch Verwendung von Gärungs- oder Polarisationsmethoden ist zwar kürzlich in Angriff genommen worden (Stepp[1]), jedoch ist bisher das Ziel, den Blutzucker auf diesem Wege als solchen mittels einer handlichen und genauen Methode in kleinen Blutmengen zu bestimmen, noch keineswegs erreicht. Den bisher im Handel befindlichen Polarisationsapparaten zur Blutzuckerbestimmung dürfte wohl nur der Wert einer ganz oberflächlichen und ungefähren Schätzungsmethode zugebilligt werden können, für wissenschaftlich verwertbare Ergebnisse kommen sie nicht in Frage.

Eine zweite Unvollkommenheit unserer Methodik besteht darin, das wir zwar für das Gesamtblut, aber nicht für das Plasma, Mikromethoden besitzen. Ich fasse den Begriff der Mikromethode sehr eng und verstehe darunter nur solche Verfahren, die die Blutzuckerbestimmung mit einigen Tropfen der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen entnommenen Blutes gestatten. Denn wenn man mit solchen kleinsten Blutmengen nicht auskommt, sondern eine Venenpunktion machen muß, so kommt es für den Kranken, bzw. die Versuchsperson, und für den Untersucher für gewöhnlich auf dasselbe heraus, ob bei dieser Venenpunktion 3 oder 20 ccm Blut abgenommen werden, und eine solche »Mikromethode« erweist sich daher, abgesehen vielleicht von der Ersparnis an Chemikalien, als überflüssig. Die mehrfache Wiederholung der Venenpunktion an einem Vormittag dürfte aber bei den meisten Kranken auf einen durchaus berechtigten Widerspruch stoßen. Die Bestimmung des

1) Dieses Archiv Bd. 90.

Plasmazuckers wäre der Bestimmung des Zuckers im Gesamtblut für viele Zwecke zweifellos vorzuziehen. Das Blut besteht ja im wesentlichen aus einer Flüssigkeit und aus Zellen, und diese beiden Elemente sind offenbar nicht nur physikalisch sondern auch biologisch verschiedenen Gesetzen unterworfen. Die Erythrocyten, um die es sich der Masse nach hier in erster Reihe handelt, stellen gewissermaßen ein Organ für sich dar, das im Blutplasma verteilt ist, und bei der chemischen Untersuchung des Gesamtblutes wird der Plasmazucker, der im wesentlichen oder mindestens zum Teil Transportzucker ist, mit dem Erythrocytenzucker, der Organ- oder Gewebszucker ist, gemeinsam bestimmt. Die Verteilung verschiedener chemischer Substanzen auf Blut und Gewebe (d. h. hier auf Plasma und rote Blutkörperchen) ist nun verschieden, wie ich das in früheren Arbeiten für die Eiweißschlacken nachzuweisen mich bemüht habe. Der Harnstoff z. B. verteilt sich verhältnismäßig gleich auf Blut (Plasma) und Gewebe (Erythrocyten), er kann daher ohne nennenswerte Fehlerquellen im Gesamtblut wie im Plasma bestimmt werden; das Indikan dagegen ist in den roten Blutkörperchen in geringerer Menge als im Serum enthalten, weswegen es sich empfiehlt, die Indikanbestimmung im Plasma bzw. Serum und nicht im Vollblut auszuführen. Über die Verteilung des Zuckers auf Plasma und Erythrocyten (für die übrigen Gewebe liegen meines Wissens bisher keine ausgedehnteren Untersuchungen vor) gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Während die einen die Zuckerbestimmungen im Vollblut als durchaus ungenügend für viele Fragestellungen bezeichnen, schätzen andere die Ungenauigkeit, die durch Vermischung des Erythrocytenzuckers mit dem Plasmazucker entsteht, gering ein Wir neigen auf Grund unserer eignen Erfahrungen mehr der Auffassung der letzteren zu. Wir haben in 44 Fällen, zumeist Diabetikern, den Nüchternblutzucker vergleichsweise im Gesamtblut und im Fluornatriumplasma mittels der Bertrandschen Methode (Enteiweißung nach Michaelis und Rona) bestimmt. Die Blutzuckerwerte schwankten in diesen Fällen zwischen 0,1 und 0,8%. Dabei erhielten wir 13 mal (= 29,5% der Fälle) übereinstimmende Werte oder innerhalb der Fehlerquelle liegende Unterschiede, in 28 Fällen (= 61,6%) im Plasma um 6—12%, nur in einem Fall um 22% höhere Werte als im Gesamtblut; in einem Fall von benigner Nierensklerose mit Apoplexie und leicht erhöhten Harnstoff- und Reststickstoffwerten im Blut bei normalem Indikan- und Kreatiningehalt desselben ergab die Zuckeruntersuchung des Plasma einen um 30% höheren Wert als im Gesamtblut, bei einer mittelschweren, agly-

kosurischen Leuchtgasvergiftung im Plasma einen Zuckergehalt von nur 0,120% gegen 0,133% im Gesamtblut.

Wenn wir somit in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren den Plasmazucker bis auf einen Fall höher fanden als den des Gesamtblutes, so betrug doch diese Differenz bei über 90% der Fälle maximal 12% des Blutzuckerwertes. Diese Fehlerquelle wäre also nicht allzu hoch, zumal wenn man bedenkt, daß es sich meist nur um Vergleichswerte handelt, und daß fast alle unsere bisherigen Erfahrungen sich auf den Blutzucker und nur zum allergeringsten Teil auf den Plasmazucker beziehen. Wir müssen zugeben, daß die Unterschiede zwischen beiden Werten bei plötzlichen Zuckerüberlastungen, von denen später die Rede sein wird, größer sein können. Nach Untersuchungen von Ege[1]) enthalten die Erythrocyten beim Menschen 75% des Plasmazuckers, und in vitro zugesetzter Zucker dringt je nach der Menge und Konzentration des Zuckers in verschieden hohem Prozentsatz in die Erythrocyten ein. Wenn wir also eingestehen müssen, daß eine Plasmazuckerbestimmung in gewisser Hinsicht den Vorzug verdiente, so haben wir uns doch aus all den angeführten Erwägungen heraus mit der Bangschen Mikromethode begnügt[2]).

Dieses Bangsche Verfahren erfordert, wie alle Mikromethoden, um genaue Resultate zu liefern, eine peinlichst akkurate Technik von der Blutentnahme, die wir auf Filtrierpapier, nicht mit Mikropipetten ausführten, angefangen bis zum letzten Tropfen der Thiosulfattitration. Wir halten die letzte von Bang beschriebene Modifikation seiner Methode für die zuverlässigste und eleganteste und haben diese, nach einigen tastenden Vorversuchen auch mit der älteren Methode, für unsere Untersuchungen ausschließlich angewandt. Anfangs wurden unsere Resultate außerordentgestört durch reduzierende Substanzen, die in den Chemikalien vorhanden waren, unter denen wir schließlich als Hauptsünder das Kaliumchlorid purissimum pro analysi Kahlbaum entdeckten. Ließ man dieses Präparat in Wasser gelöst einige Tage hintereinander unter Ersetzung des verlustig gehenden Wassers durch frisches auf dem Wasserbad kochen, so schieden sich schwarze, humusartige Massen ab, die sich leicht abfiltrieren ließen und ein starkes Reduktionsvermögen zeigten. Diese Verunreinigung war zu Beginn unserer Versuche (Ende des Jahres 1919) außerordentlich stark und eine Mitteilung dieser unserer Feststellung an die Firma Kahlbaum hatte zur Folge, daß bei dem uns später gelieferten

1) Bioch. Ztschr. 1921, Nr. 111.

2) Anmerkung bei der Korrektur: Hahn und Offenbacher haben kürzlich (D. m. W. 1921, Nr. 47) den Serum- und Gesamtblutzucker nach Dextrosebelastungen verglichen und geben dem letzteren, auch abgesehen von der einfacheren Technik, den Vorzug.

Präparat, diese Verunreinigung zwar erheblich geringer war, aber nur selten gänzlich fehlte. Zurzeit steht es mit dem Kaliumchlorid »purissimum pro analysi«, das wir mit dem ausdrücklichen Zusatz »zur Mikroblutzuckerbestimmung« bestellen, so, daß wir zuweilen ein reduktionsfreies Präparat, zuweilen aber auch ein leicht reduzierendes erhalten. Ein solches muß dann vor der Herstellung der Salslösung durch mehrtägiges Kochen auf dem Wasserbad und Abfiltrieren der Verunreinigungen von den reduzierenden Substanzen befreit und dieser Prozeß so lange wiederholt werden, bis sich bei mehrtägigem Kochen keine Verunreinigungen mehr abscheiden. Der Ausführung der eigentlichen Blutzuckerbestimmung wurde täglich eine Leerbestimmung vorausgeschickt, die als Maximum eine Reduktion entsprechend dem Verbrauch von 0,09 ccm n/100 Thiosulfat ergab. Selbstverständlich wurden derartige Leerbestimmungen bei der Inangriffnahme jeder neuen Packung eines Chemikaliums, insbesondere des Kaliumchlorid, vorgenommen und dieses erforderlichen Falles gereinigt. Wir brauchten mit Ermittlung der Fehlerquellen und Einübung der Subtilitäten der Technik $^1/_4$ Jahr und sind infolgedessen der Ansicht, daß die Methode in der Hand eines den physiologich-chemischen Arbeitsmethoden Fernstehenden keine zuverlässigen Resultate liefern kann.

Im einzelnen haben sich uns noch folgende Momente ergeben, die zur Vermeidung von Fehlerquellen befolgt werden müssen. Das Blnt muß gleichmäßig ohne Klümpchenbildung auf das reduktionsfreie Filtrierpapier bei der Entnahme verteilt werden, das Filtrierpapier darf weder mit den Fingern des Untersuchers noch mit der Hand der Versuchsperson in unmittelbare Berührung kommen. Fluornatrium- oder Oxalatblut haftet schlecht auf dem Papier, es empfiehlt sich daher nicht, solches, für andere Untersuchungszwecke entnommenes Blut gleichzeitig für die Bangsche Bestimmung zu verwenden. Es gehen dann für gewöhnlich Eiweißteilchen in die Kaliumchloridlösung über, von denen erst wieder abfiltriert werden muß. Bei Verwendung des direkt der Fingerbeere entnommenen Blutes haben wir eine solche Filtration fast nie nötig gehabt und sie auch zu vermeiden uns bemüht, da jede nicht unbedingt erforderliche Manipulation bei den geringen Ausgangsmengen eine neue Fehlerquelle einschließt.

Beim Kochen der Lösung durch Einleiten von Wasserdampf ist darauf zu achten, daß der den Kochkolben verschließende Kork keine reduzierenden Substanzen abgibt, was besonders bei neuen Korken zuweilen in unerwünschtem Maße vorkommt. Die Intensität des Kochens soll möglichst gleichmäßig, d. h. die Höhe und Stärke der Flamme und ihr Abstand vom Kochkolben soll immer gleich bleiben. Der Titer der aus n/10 täglich frisch hergestellten n/100 Thiosulfatlösung muß täglich durch Titration mit der Jodsäurelösung kontrolliert werden.

Unsere Resultate sind stets mit Doppelbestimmungen gewonnen, die meist auf den Tropfen Thiosulfatlösung genau übereinstimmten; die maximale Differenz zwischen zwei Bestimmungen betrug 3% ihres Wertes, bei größeren Unterschieden, wie sie in ganz vereinzelten Fällen vorkamen, wurde die Bestimmung verworfen. Auch mit dem Bertrandschen Makroverfahren, das seit Jahren in unserm Laboratorium gebräuchlich ist, und das wir anfangs regelmäßig zur Kontrolle mit anwandten, zeigte die Bangsche Methode in der Regel gute Übereinstimmung, doch kamen hier

zuweilen Differenzen bis zu 10% des Wertes vor; solche Unterschiede sind wohl aber bei der verschiedenen Art der Enteiweißung und den verschiedenen Reduktions- und Titrationsverfahren beider Methoden unausbleiblich und in der Differenz der Methodik selbst begründet. Bezüglich der Restreduktion durch nicht zuckerartige Substanzen sei noch hervorgehoben, daß diese nach den Untersuchungen Eges[1]) bei der Bangschen Methode sehr gering und für Erythrocyten und Plasma gleich groß ist.

Die Normalwerte, die wir mit der Bangschen Methodik erhielten, bewegten sich im allgemeinen zwischen 0,090 und 0,120%, in einzelnen Fällen wurden aber auch bei Leichtkranken und Rekonvaleszenten ohne sonst ersichtliche Störungen des Kohlehydratstoffwechsels etwas höhere Zahlen bis zu 0,130% angetroffen.

Es sei hier darauf hingewiesen, daß auch mit der seit Jahren in unserm Laboratorium üblichen Bertrandschen Methode die Blutzuckerwerte bei Gesunden in den letzten Jahren höher gefunden wurden als früher. Wenn wir 1914[2]) als obere normale Grenze 0,08—0,09% annahmen, so pflegen wir jetzt Blutzuckerwerte um 0,12% als solche zu betrachten, sowohl bei Verwendung der Bertrandschen als auch der Bangschen Methode. Immer wiederholte Leerversuche mit beiden Methoden haben uns davon überzeugt, daß es sich hier nicht um eine stärkere Reduktion durch Verunreinigungen der Reagentien handelt, an die man ja in erster Reihe denken könnte, sondern, daß das Blutzuckerniveau seit dem Kriege tatsächlich etwas gestiegen ist. Wir begnügen uns damit, diese Tatsache zu registrieren, ohne uns auf weitere Erklärungsversuche (Leberschädigung?) einzulassen. —

Ein dritter Nachteil schließlich, der unsern üblichen Methoden der Blutzuckerbestimmung anhaftet, ist darin zu erblicken, daß wir nicht unterscheiden können, in welchem chemischen Zustand sich der Zucker befindet, den wir nachweisen; wir wissen nicht, ob es sich um ein freies Glukosemolekül handelt, oder ob der Zucker loser oder fester mit andern Substanzen verbunden ist und diese Bindung sich infolge unserer chemischen Manipulationen löst. Es besteht natürlich auch die Möglichkeit, daß der Zucker teils frei, teils gebunden, und unter Umständen verschieden gebunden zirkuliert, und daß dieser chemisch verschiedene Zucker auch biologisch verschiedenen Zwecken dient. Auf all diese Fragen geben uns unsere Blutzuckerbestimmungen keine Antwort. Wie weit wir zu einer solchen Annahme von verschiedenen Glukosemolekülen im Blut berechtigt sind, wird im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen

1) Bioch. Ztschr. 1920, Nr. 107.

2) Umber, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, 1914, 2. Aufl.

zu besprechen sein, es sei hier nur hervorgehoben, daß gewichtige Tatsachen für die Umprägung des Traubenzuckermoleküls durch die Leber sprechen, und es sei an die allerdings nicht allgemein anerkannte Auffassung Lépines[1]) vom sucre immédiat und sucre virtuel, an die Untersuchungen Embdens (Laktazidogen) und seiner Schule und an ähnliche Vorstellungen von Kolisch und Stejskal[2]) erinnert.

Abgesehen nun von diesen methoden-technischen Mängeln erschwert ein weiterer Umstand das Eindringen in die tieferen Probleme des Zuckerstoffwechsels, das ist die erhebliche Größe der individuellen Variationsbreite, die offenbar bei der Assimilation und Dissimilation des Zuckers insbesondere von seiten der Leber, und bei der Ausscheidung des Zuckers von seiten der Niere eine große Rolle spielt. Auch zeitliche Unterschiede bei dem gleichen Individuum kommen offenbar in erheblichem Umfange vor und können zu großen Schwankungen des Blutzuckers, insbesondere nach Kohlehydratbelastungen, auch unter physiologischen Verhältnissen führen. Auch hiervon wird später bei Anführung unseres eignen Materials noch ausführlich die Rede sein, ich will an dieser Stelle nur ein Beispiel anführen, das besonders deutlich veranschaulicht, in wie hohem Maße der Blutzuckerspiegel von allerlei uns vorläufig unbekannten Faktoren und Einflüssen des Gesamtorganismus abhängig ist. Graham[3]) fand in einem Selbstversuch, daß sein Nüchternblutzucker vor seinem jährlichen Erholungsurlaub 0,13 % betrug, nach Rückkehr von seinem Urlaub und entsprechender Erholung des Gesamtorganismus nur 0,095 %! Auf Belastung mit 60 g Brot und 60 g Hafermehl erhielt er vor seinem Urlaub eine Blutzuckerkurve, die 30 Minuten nach Zufuhr dieser Kohlehydrate auf 0,18 gestiegen war und im Verlauf weiterer 2 Stunden allmählich auf 0,12 % abfiel; derselbe Versuch nach dem Urlaub ergab ein Blutzuckermaximum von 0,11 1 Stunde nach der Belastung, nach einer weiteren Stunde war der Ausgangswert von 0,09 wieder erreicht. Also eine erhebliche Erhöhung des Nüchternblutzuckers und eine erhöhte und verlängerte alimentäre Hyperglykämie, bei dem durch einjährige Berufsarbeit ermüdeten Organismus im Vergleich zu dem durch einen 4 wöchigen Urlaub ausgeruhten! Wir müssen daher, das scheint mir der aus einer solchen Erfahrung zu ziehende Schluß zu sein, mehr als bisher außer den methoden-technischen Fehler-

1) Le Diabète sucré. Paris.
2) Ztschr. f. phys. u. diätet. Ther. 1908/09, Nr. 12; W. kl. W. 1897 u. 1899.
3) Journ. of Physiol. 1916, Nr. 50.

quellen den verhältnismäßig großen Schwankungen Rechnung tragen, die der Blutzucker bei verschiedenen Individuen und beim gleichen Individuum unter rein physiologischen Bedingungen erfahren kann.

Bevor wir nunmehr nach Erörterung der Schwierigkeiten, die sich bisher der Erforschung der Blutzuckerverhältnisse unter normalen und pathologischen Verhältnissen in den Weg stellen, an die Besprechung unseres eignen Materials gehen, halten wir es für erforderlich, zunächst noch eine prinzipielle Frage theoretisch zu erörtern. Die bisherigen Blutzuckeruntersuchungen der letzten Jahre haben vor allem auf das Verhältnis von Glykosurie zu Glykämie ein breiteres Licht geworfen und damit der Niere eine neue und ungeahnt wichtige Rolle im Rahmen besonders des pathologischen Zuckerstoffwechsels zugeteilt. Es sei hier an die seit langem bekannte aber in ihrer vollen Bedeutung erst seit kurzem gewürdigte Tatsache erinnert, daß der frische Diabetes bei verhältnismäßig geringer Erhöhung des Blutzuckers schon eine Glykosurie aufweist, während der normale, der diese Werte auch nach Kohlehydratbelastungen zeigt oder sogar überschreitet, aglykosurisch bleibt, daß hingegen der schon längere Zeit bestehende Diabetes bei starker Hyperglykämie, die der Gesunde, wenn er sie überhaupt erreicht, mit Glykosurie beantworten würde, keine Zuckerausscheidung zu zeigen braucht. So haben wir einen Diabetes beobachtet, der ohne nachweisliche Funktionsstörung der Nieren und ohne Zeichen einer Nierenerkrankung monatelang bei einem Blutzuckerwert bis 0,27% aglykosurisch blieb. Ich halte es nicht für richtig oder zum mindesten für verfrüht, in solchen Fällen von einer »Nierendichtung« im Sinne einer Partialfunktionsstörung dieses Organs zu sprechen. Ein erhöhter Zuckergehalt des Blutes bei fehlendem Harnzucker braucht ebensowenig auf einer verminderten Durchlässigkeit der Niere zu beruhen wie ein erhöhter Kochsalzspiegel des Blutes bei vermindertem Kochsalzgehalt des Harns, wie eine Erhöhung des Blutharnsäurespiegels bei verminderter Harnsäureausscheidung[1]). Die tatsächliche Ausscheidung einer Substanz braucht nicht dem Ausscheidungsvermögen der Niere zu entsprechen. Es wird heute bei derartigen Vorstellungen von »Erhöhung des Schwellenwertes« der Nierenfunktion, zum Teil unbewußt, eine viel zu mechanische Rolle zudiktiert, obwohl alle neueren Kenntnisse über die Nierensekretion uns immer eindeutiger zu der Anschauung drängen, daß es sich bei der Absonderung des Harns und seiner einzelnen

1) Vgl. Umber, Der jetzige Stand der Ätiologie und Pathogenese der Gicht. D. m. W. 1921, Bd. 8, S. 217.

Bestandteile keineswegs um einen mechanischen Filtrationsvorgang handeln kann, sondern um eine höchst komplizierte, von allerhand nervösen und reflektorischen Regulierungen abhängige Sekretion. Es ist meines Erachtens durchaus denkbar und wird durch manche Vorgänge bei der Zuckerbelastung, wie wir später noch sehen werden, sogar wahrscheinlich gemacht, daß die Niere nicht einfach das ausscheidet, was im Blut über eine gewisse Norm erhöht ist, sondern daß sie in gesundem Zustande und innerhalb der Grenzen der Möglichkeit, beeinflußt von irgend welchen (nervösen, chemischen, innersekretorischen?) Regulierungen, nur diejenigen Substanzen aus dem Blute eliminiert, die im Gesamtorganismus keine Verwendung mehr finden oder ihm gar schaden würden. So haben beispielsweise neuere experimentelle Untersuchungen[1]) ergeben, daß die »Zuckerschwelle« abhängig ist von der Menge des in die Zirkulation gebrachten Pankreasextraktes. Anders steht es natürlich mit der kranken und funktionell geschädigten Niere, die der Harnabsonderung nicht mehr in der physiologischen Breite gewachsen ist, auch nicht der Traubenzuckerabsonderung, wie später gezeigt werden soll. Damit ist aber bei Niereninsuffizienz, normale Zuckerbildung und normale Zuckerverbrennung vorausgesetzt, noch keineswegs eine Hyperglykämie erklärt, die ja auch, wie wir sahen, häufig durch N-haltige reduzierende Körper vorgetäuscht werden kann. Denn die Niere scheidet doch normalerweise praktisch keinen Zucker aus, und sollte es sich um Retention der Spuren Zucker, die der normale Harn enthält, handeln, so wäre nicht zu verstehen, warum die Leber und Muskeln, wie sie es sonst bei ungestörtem Kohlehydratstoffwechsel tun würden, diesen überschüssigen Zucker nicht glykogenisieren. Diese Frage kann hier nur angeschnitten werden, wir kommen später darauf zurück.

Ich halte es jedenfalls bei sonst nicht nachweislicher Funktionsstörung der Niere bis zu einem gewissen Grade für irreführend, von einer Blutzucker-»Schwelle« zu sprechen, wie es gewöhnlich im Anschluß an Ambard geschieht, denn der Vorgang der Zuckerausscheidung wird durch diesen Ausdruck zu einem rein mechanischen Überfließen herabgewürdigt. Da sich diese Bezeichnung aber in der Literatur aller Länder eingebürgert hat, soll er im folgenden zunächst beibehalten werden, obwohl ich das Bild für durchaus schief halte. Es ist schwer einzusehen, warum das Zuckerausscheidungsvermögen der Niere beim frischen Diabetes gesteigert, beim alten herabgesetzt

1) De Meyer, 15. Congrès franc. de méd. La Presse méd. 1921, Nr. 82.

sein soll, während doch die übrige Nierenfunktion intakt ist, warum bei der unkomplizierten Gicht ohne sonst nachweisliche Nierenfunktionsstörung gerade die Harnsäureschwelle erhöht sein soll. Die auf solche Fragen gewönlich erteilte Antwort, daß es sich um Partialfunktionsstörungen handle, scheint mir nur eine Hypothese, eine theoretische Erklärungsmöglichkeit, aber kein zwingender Beweis zu sein.

Es finden sich in der Literatur eine größere Anzahl von Angaben über den Schwellenwert des Blutzuckers, d. h. über denjenigen Grad von Hyperglykämie, von dem ab — normale Nierenfunktion vorausgesetzt — gesetzmäßig Glykosurie auftritt. Zunächst muß bei Erörterung dieser Frage daran erinnert werden, daß die Glykosurie ein normaler Vorgang ist, da jeder normale Harn Spuren, nach Lohnstein durchschnittlich 0,02 %, Zucker enthält. Man müßte demnach streng genommen, wenn man den Begriff des Schwellenwertes überhaupt aufrecht erhalten will, diesen unterhalb des normalen Blutzuckerniveaus ansetzen. Diese normale Glykosurie steigt, wie man sich durch fortlaufende Harnuntersuchungen nach stärkerer Zuckerbelastung überzeugen kann, allmählich an, und man kann dann in Verlegenheit sein, ob die untersuchte Urinportion auf Grund der üblichen Reduktionsproben schon als zuckerhaltig angesehen werden soll oder nicht. Auch dieser fließende Übergang von der physiologischen zur pathologischen Glykosurie macht den Begriff der Zuckerschwelle eigentlich illusorisch. Es besteht vielmehr offenbar ein stillschweigendes Übereinkommen, als Zuckerausscheidung denjenigen Grad von Glykosurie zu bezeichnen, der sich durch deutliche Reduktion von Nylanders Reagens oder von Fehlingscher Lösung dokumentiert, wie es ja auch beim Diabetiker üblich ist. Nur sind diese Zwischenstufen zwischen physiologischer und pathologischer Glykosurie, diese Glykosuriae minimae, bei der Beurteilung eines Zuckerkranken praktisch bedeutungslos, bei der theoretischen Betrachtung des Blutzucker-Harnzucker-Problems sollten sie in Betracht gezogen werden.

Über die Höhe des Schwellenwertes, wenn wir zunächst den Begriff in der allgemein üblichen Weise definiert annehmen wollen, gehen die Ansichten der Autoren auseinander, was eben unseres Erachtens nicht an den Untersuchern oder an den Versuchspersonen, sondern an der falschen Vorstellung von der Schwelle seinen Grund hat. Jacobsen[1]) gibt den Schwellenwert beim Gesunden zwischen

1) Acta med. scandinav. Nr. 53.

0,155 und 0,165% an, beim Diabetiker von 0,125% ab. Faber und Norgaard[1]) fanden beim Diabetiker Schwellenwerte zwischen 0,09 und 0,20%, und sie geben an, daß der gefundene Wert beim gleichen Individuum innerhalb von 6 Monaten konstant bleibe. Hagedorn[1]) gibt beim Gesunden 0,16—0,18% an, Hamman und Hirschman[2]) fanden bei 50 Gesunden Werte zwischen 0,17 und 0,18%. Bei Azidotikern soll der Schwellenwert nach Hagedorn erniedrigt sein (0,12%), bei einem seiner Diabetiker stieg er während der Behandlung in 2 Wochen von 0,13 auf 0,17% und in weiteren 3 Wochen auf 0,24%! Petren[1]) bestreitet die Konstanz des Schwellenwertes beim gleichen Individuum, Faber[1]) gibt an, daß man bei der gleichen Versuchsperson verschiedene Schwellenwerte erhält, je nach der Methode, mit der man diesen Wert aufsucht; beim Übergang von der Glykosurie zur Aglykosurie soll er eine andere Höhe haben als beim Aufsuchen auf dem umgekehrten Wege. Nonnenbruch und Szyka[3]) fanden nach intravenösen Traubenzuckerinfusionen, daß die Glykosurie noch andauert, wenn der Blutzucker schon wieder unter den (normalen!) Ausgangswert abgesunken ist. Bürger[4]) macht in seinen eingehenden Studien über den Einfluß der körperlichen Arbeit auf Glykämie und Glykosurie darauf aufmerksam, daß sich unter dem Einfluß der Arbeit Glykosurie und Glykämie keineswegs immer gleichsinnig verändern, ja er hat unter 20 Diabetikern 5 Fälle beobachtet, bei denen trotz steigender Glykoplasmie eine vorher bestehende Glykosurie schwand. Es gibt nach seiner Ansicht für den einzelnen Fall keinen Schwellenwert, dessen Überschreitung gesetzmäßig zur Glykosurie führen muß. Er lehnt daher ebenfalls die Vorstellung von einem rein mechanischen Überfließen des Blutzuckers aufs Entschiedenste ab und vertritt auch die Anschauung, daß die Niere eine verschiedene, nach den jeweiligen Ansprüchen des Körpers rasch wechselnde Dichtigkeit besitzt, die sich unmöglich rein mechanisch erklären läßt. Auf die sehr verschiedene Dichtigkeit bei Gesunden, frischen und alten Diabetesfällen weist vor allem v. Noorden hin, der sich dieses Verhalten der Niere so erklärt, daß beim Gesunden eine Schutzvorrichtung besteht, die bei der alimentären Hyperglykämie das Entweichen des Zuckers durch die Nieren verhindert, während dieser Schutz beim frischen Diabetes fehlt, beim alten — ein aus Zweckmäßigkeitsgründen einleuchtender Vorgang — erhöht sei.

1) Acta med. scandinav. Nr. 53.
2) Ann. Soc. of the Advance of Clin. Invest. 1916 meeting.
3) Dieses Archiv Bd. 86.
4) Ebenda Bd. 87.

In der Auffassung sind sich die meisten Autoren einig, daß beim Diabetes im Laufe der Erkrankung der Schwellenwert allmählich steigt.

Wir haben mit Anführung dieser Autoren die Literatur über den Schwellenwert keineswegs erschöpft und beabsichtigten nur durch einige Beispiele die erheblichen auf diesem Gebiete vorhandenen Differenzen vor Augen zu führen. Eine eingehendere Stellungnahme zu diesen Problemen wird erst später an der Hand eignen Materials möglich sein, doch scheint uns schon aus diesen Literaturangaben hervorzugehen, daß der sogenannte Schwellenwert keine starre Größe ist, sondern erstens individuelle und aus bisher unerklärlichen Gründen zeitliche Schwankungen aufweist, zweitens sich je nach den Bedürfnissen des Gesamtorganismus innerhalb gewisser Grenzen wandeln kann und unter gewissen krankhaften Verhältnissen diese Variabilität verliert. —

Nachdem so die in unsern bisherigen Methoden und Kenntnissen begründeten Unzulänglichkeiten, die allen Besprechungen des Blutzuckerproblems noch notwendigerweise anhaften müssen, eingehend beleuchtet sind, soll in der folgenden Arbeit, unter stillschweigender Voraussetzung dieser Kritik, Glykämie und Glykosurie bei Gesunden und verschiedenen Krankheiten studiert werden, wobei den Nierenkranken, bei denen die Verhältnisse besonders kompliziert liegen, eine gesonderte Besprechung gewidmet werden soll.

VIII.

Aus der I. medizinischen Klinik der Universität Budapest.
(Direktor: Prof. Dr. Bálint.)

Studien über die Gefäßwirkung des Adrenalins beim Menschen.

(Vorgetragen im Kgl. Ärzteverein in Budapest am 5. II. 1921.)

Von
Dr. B. Fornet.

(Mit 5 Kurven im Text.)

Die Anwendung des Nebennierenextraktes aus diagnostischen und therapeutischen Zwecken hat in den letzten Jahren eine immer zunehmende Bedeutung erfahren. Als Zuführungsweg wurde sozusagen ausschließlich die subkutane Injektion angewendet; die Untersuchungen Csépais haben bewiesen, daß sämtliche hieraus gezogene Schlußfolgerungen mit Rücksicht der scheinbaren und wahren Adrenalinempfindlichkeit einer gründlichen Revision bedürfen. Auf Grund der komplizierten Resorptionsverhältnisse, Zerstörung, Oxydationsmöglichkeiten, die sich bei der subkutanen Anwendung von Adrenalin der Entfaltung der vollen Wirkung im Wege stehen, wurde schon seit langem angenommen, daß hier die Wirkung nur durch einen Teil des Adrenalins erzeugt wird.

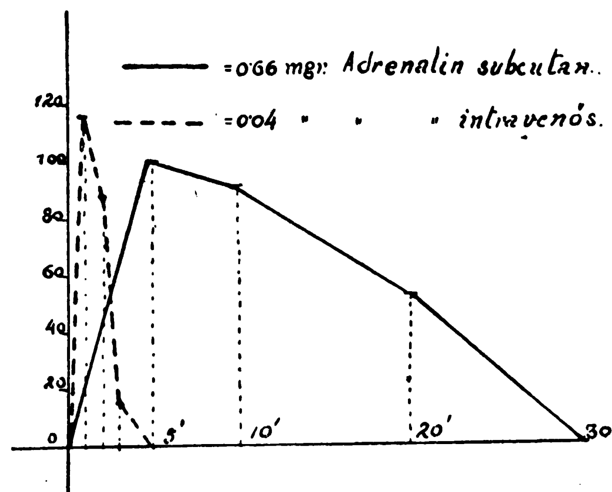
Seit den Untersuchungen von Straub-Ritzmann und Kretschmer, die in Tierversuchen bewiesen haben, daß 94% des subkutan gegebenen Adrenalins zerstört bzw. oxydiert wird und nur 6% desselben zur Wirkung gelangt, wurde diese Tatsache auch für den menschlichen Organismus als maßgebend betrachtet. Wie weitgehende Folgerungen hieraus gezogen wurden und wie dringend eine Nachprüfung bezüglich des menschlichen Organismus notwendig ist, zeigt am besten der von Fischer mitgeteilte Fall, den er aus gerichtsärztlichem Standpunkte zu prüfen berufen war. Es wurde einem Patienten 10 ccm 1‰ige Suprareninlösung subkutan gegeben, wo-

nach der Tod in 6 Minuten erfolgte. Er beruft sich auf die erwähnten Untersuchungen und meint: »Kann man sich nach den oben erwähnten Versuchen von Ritzmann richten, so wären von den 10 mg 6% in die Blutbahn gelangt. Das wäre also die minimale Menge von 0,6 mg.« Auf Grund dieser Erwägung erklärt er in seinem Gutachten, daß es unsicher sei, der Tod wäre durch Adrenalinvergiftung verursacht gewesen.

In meinen Untersuchungen, die hauptsächlich den Zweck hatten, die Resorptionsverhältnisse des subkutan gegebenen Adrenalins zu untersuchen, habe ich zur Beurteilung der Adrenalinwirkung die Blutdrucksteigerung, als die am leichtesten meßbare Wirkung des Adrenalins, gewählt. Die erste Schwierigkeit ergab sich dadurch, daß nach subkutaner Anwendung von Adrenalin sehr verschiedene Reaktionen eintreten. Oft entsteht eine höhere und rascher abklingende, oft eine niedrigere protrahierte Blutdrucksteigerung. Es war bald klar, daß allein die Höhe der Blutdrucksteigerung keinesfalls das rechte Maß des Effektes sei. Die Untersuchungen, die ich mit Csépai ausführte, haben gezeigt, daß man den Effekt einer genau dosierten Adrenalinmenge leicht bestimmen kann, wenn man den Blutdruck nach intravenöser Injektion minimaler Dosen bestimmt. In den an demselben Individuum serienweise ausgeführten Versuchen wurde 0,01—0,07 mg Adrenalin intravenös gegeben. Die Höhe der verfolgten Blutdrucksteigerung zeigte eine weitgehende Proportion mit den angewandten Adrenalinmengen. Als ich nun die Flächen, die im Koordinatensystem durch die Blutdruckkurven eingeschlossen waren, verglich, zeigte sich ein geradezu mathematisch übereinstimmendes Verhalten zu den verabreichten Dosen. Dies erschien mir um so wichtiger, da es dadurch gelang, bei Beurteilung des Effektes auch die Dauer desselben in Betracht zu ziehen. Im Besitze dieser Methode, die mir ermöglichte, aus einer in ihrer Höhe und Dauer gemessenen Blutdrucksteigerung auf die tatsächlich zur Wirkung gelangende Adrenalinmenge verläßlich schließen zu können, beobachtete ich den Verlauf der Blutdrucksteigerung, welche nach subkutan verabreichtem Adrenalin entsteht. Der Blutdruck wurde vor der Injektion und 2, 5, 10, 20, 30 usw. Minuten nachher gemessen. Aus den in mehreren 100 Fällen vorgenommenen Versuchen sei hier einer vorgeführt, wo bei demselben Individuum die Wirkung von 0,6 mg Adrenalin subkutan und die von 0,04 mg intravenös (6%) in ein Ordinatensystem aufgetragen ist.

Wäre das Straub-Ritzmannsche Gesetz für den Menschen gültig, so würden von den 0,66 mg 6% = 0,04 mg in die Blutbahn

gelangen und ihre Wirkung ausüben; dementsprechend müßten die beiden Kurven mindestens ungefähr dieselbe Fläche einschließen. Indessen ist es aber sichtbar, daß die subkutan angewandte Menge von 0,66 mg etwa die siebenfache Wirkung ausgeübt hat, so daß in diesem Falle nicht 6%, sondern mindestens 42% zur Wirkung gelangte. Keinesfalls sollen die 42% als die in der Norm zur Wirkung gelangende Menge des subkutan gegebenen Adrenalins hingestellt werden. Das einzige, was wir aus diesen Beobachtungen zu folgern berechtigt sind, ist, daß das Straub-Ritzmannsche Gesetz für den Menschen nicht gültig ist.

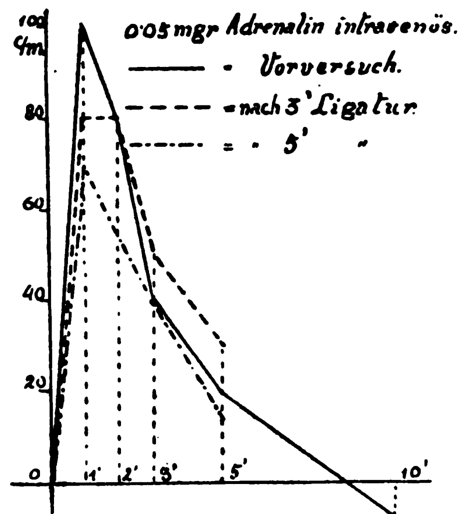


Kurve 1.

In weiteren Experimenten sollte versucht werden, über das Schicksal derjenigen Adrenalinmenge näheres zu erfahren, deren direkter Effekt nach subkutaner Injektion sich nicht in einer Blutdrucksteigerung äußerte, d. i. derjenigen Menge, die der jetzigen Auffassung gemäß zerstört (oxydiert) wird. Über die Frage der Oxydierbarkeit des Adrenalins findet man in der Literatur sehr verschiedene Angaben. Im allgemeinen ist man zu der Anschauung gekommen, daß das Adrenalin im Blute selbst oxydiert wird. Die Hauptstütze dieser Ansicht besteht im raschen Abklingen der Reaktion nach intravenöser Verabreichung des Adrenalins. Allerdings gaben diesbezüglich neuere in vitro und Tierversuche (Emden, Fürth, Kretschmer) keine einheitlichen Resultate. Um der Frage näherzutreten, gab ich einem Patienten eine minimale Dosis von Adrenalin intravenös, deren Reaktion genau registriert wurde. Dann wiederholte ich denselben Versuch in der Weise, daß ich nach der intravenösen Injektion die

venöse Stauung nicht eröffnete, sondern sofort in eine arterielle (totale) Kompression umwandelte. Nach 10 Minuten wurde die Ligatur eröffnet und der Blutdruck wie im Vorversuche registriert. Die intravenöse Adrenalinreaktion klingt in 1—3 Minuten ab; wäre die rasche Oxydation der Grund dieses raschen Abklingens und würde diese Oxydation im Blute stattfinden, so wäre nach einer Stauung von 10 Minuten keine oder mindestens eine bedeutend herabgesetzte Wirkung zu erwarten.

Nun ist es aber aus der Kurve 2 sichtbar, daß die Reaktion sozusagen unverändert blieb, daß also das Adrenalin in 10 Minuten im Blute nicht zerstört wurde. Allerdings verweilt hier das Adrenalin in venösem Blute, wenn man aber bedenkt, wie reich auch

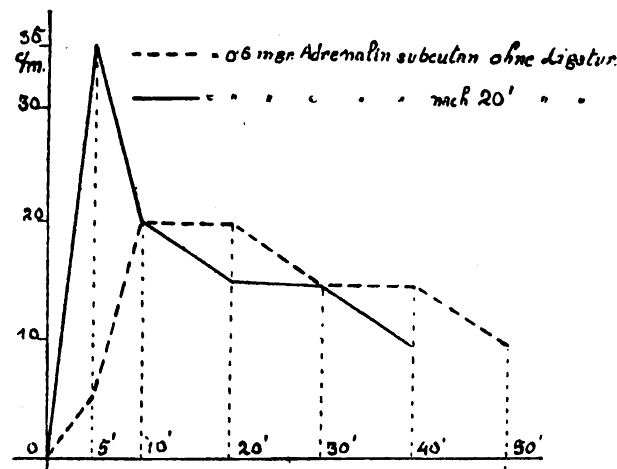


Kurve 2.

das venöse Blut an Oxygen ist, muß angenommen werden, daß das Verschwinden des Adrenalins keinesfalls durch die Oxydation im Blute bedingt wird.

Zur Klärung der zweiten Frage, d. i. ob das Adrenalin nicht in subkutanem Gewebe selbst zugrunde geht, wendete ich ähnliche Versuchsanordnung an. Bei totaler Ligatur des Armes wurde dem Patienten subkutan Adrenalin gegeben, dessen Wirkung ohne Ligatur im Vorversuche festgestellt war. Während der Ligatur war keine Wirkung weder auf den Blutdruck noch auf den Puls zu beobachten. Nach 20 Minuten wurde die Ligatur geöffnet und es entstand sofort heftige Palpitation und eine rasche Blutdrucksteigerung, die an Höhe und Dauer dem Kontrollversuche nicht zurückblieb. Kontrolligaturen ohne Adrenalininjektion blieben wirkungslos.

Hieraus folgt, daß das Adrenalin in 20 Minuten in subkutanem Gewebe nicht zerstört wird. Die subkutane Adrenalinwirkung dauert zwar meistens länger wie 20 Minuten, man kann jedoch die nach der Ligatur beobachtete Wirkung nicht als einen Teil der normalen Wirkung auffassen, da, wenn das Adrenalin überhaupt im subkutanem Gewebe zerstört würde, die Reaktion doch geschwächt ablaufen müßte. Wir sehen aber im Gegenteil, daß die Wirkung eine verstärkte ist. Dieses Verhalten ist noch auffallender in jenen Fällen, wo nach subkutaner Injektion keine oder nur minimale Blutdrucksteigerung entsteht und wo nach einer Ligatur von 10—20 Minuten eine bedeutende Wirkung erzielbar ist (mit Ausnahme der wenigen Fälle, wie vasomotorische Lähmung, wo auch die intravenöse Reaktion



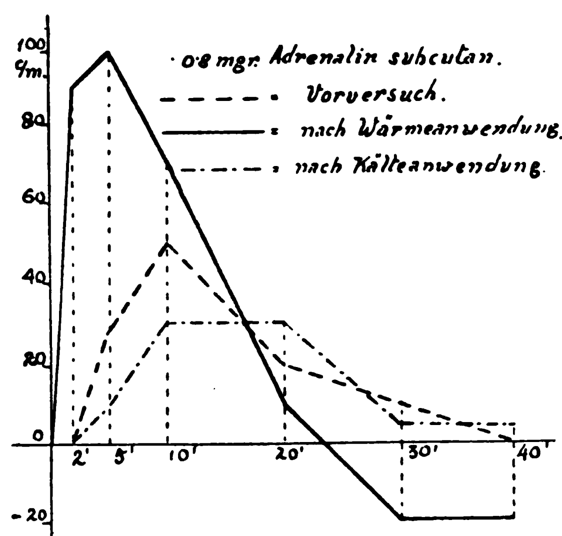
Kurve 3.

herabgesetzt ist. Csépai). In den Fällen also, in denen nach subkutaner Injektion von Adrenalin keine Blutdrucksteigerung entsteht, sind wir nicht berechtigt anzunehmen, daß das Adrenalin in der Subkutis zugrunde geht und nicht zur Resorption gelangt. Wir müssen annehmen, daß das Adrenalin auch in diesen Fällen resorbiert wird. Nur ist die Resorption eine so verzögerte, daß nie die zur Wirkung nötige Adrenalinkonzentration im Blute erreicht wird. Durch Anwendung einer Ligatur wird die langsam resorbierte Adrenalinmenge zurückgehalten — gesammelt —, und beim Öffnen gelangen relativ große Mengen auf einmal in die Blutbahn.

Wie protrahiert die Resorption des Adrenalins in manchen Fällen vor sich geht, sehen wir in den Fällen, wo 5—6 Stunden nach einer unbedeutenden Blutdrucksteigerung noch Tachykardie besteht. Oft sehen wir, daß am Orte der subkutanen Injektion die Erectores

Pilorum noch 8—10 Stunden später kontrahiert bleiben, die Injektionsstelle blaß ist, als Zeichen noch anwesenden Adrenalins.

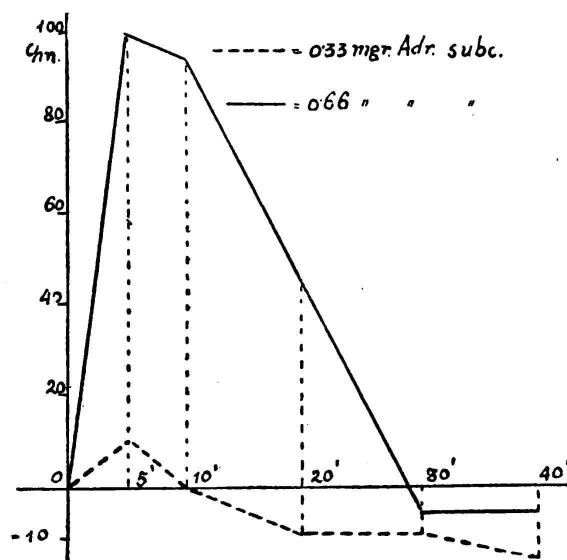
Der Gedanke liegt nahe, anzunehmen, daß eigentlich stets die ganze Menge des Adrenalins resorbiert wird und daß die großen Unterschiede, die sich im Verlaufe der Reaktion bei den verschiedenen Individuen zeigen, eigentlich nur das Resultat eines örtlichen, am Platze der Injektion ablaufenden Vorgehens sind. Diese Anschauung wurde durch Versuche unterstützt, in denen es gelang, das Tempo der Resorption beträchtlich zu beeinflussen. Aus diesem Zwecke habe ich — nach Vorversuchen — Adrenalin in ein durch Wärme kräftig hyperämisiertes Unterhautsgewebe gegeben und fand, daß die Blutdrucksteigerung stürmisch einsetzte und bedeutend erhöht war. Durch lokale Kälteanwendung konnte die Reaktion herabgesetzt werden.



Kurve 4.

Diese Versuche scheinen auch die vorwiegende Rolle des lokalen Gefäßkrampfes in der Regelung der Adrenalinresorption zu bestätigen. Man kann annehmen, daß die durch Wärme erweiterten Kapillaren durch die lokale Wirkung des Adrenalins weniger kräftig kontrahieren und so das Adrenalin rascher resorbiert wird. Anderseits schafft die Kälteeinwirkung der Gefäßkontraktion günstige Verhältnisse. Dieser Auffassung würden auch die Versuche von Swetschnikoff entsprechen, hingegen sind die Tierversuche von Cannon und Lyman, die an den von Wärme dilatierten Gefäßen eine verstärkte vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins fanden, mit den vorigen schwer in Einklang zu bringen.

Daß die Verhältnisse der Resorption des Adrenalins nicht so einfach sind und nur zum Teil vom Gefäßkrampfe abhängen, geht aus den Versuchen hervor, die ich mit steigenden Dosen von Adrenalin vornahm. Gibt man nämlich z. B. 0,8 mg Adrenalin subkutan einem Patienten, bei dem 0,4 wirkungslos blieb (in derselben Menge Flüssigkeit gelöst), so entsteht oft eine sehr ausgesprochene Wirkung.



Kurve 5.

Dies beweist eine raschere Resorption der 0,8 mg wie die der 0,4 mg. Indessen ist es wohl kaum denkbar, daß die lokale Gefäßwirkung der halben Dose eine kräftigere wie die der doppelten sei. Unbedingt spielen hier andere, teilweise noch unbekannte Faktoren eine wichtige Rolle.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß die Wirkung des subkutan gegebenen Adrenalins hauptsächlich von den Resorptionsverhältnissen abhängt und durch Veränderung der letzteren weitgehend beeinflußt werden kann. Diese Untersuchungen scheinen eine wichtige Stütze der Feststellungen von Csépai zu sein, die bewiesen haben, daß durch subkutane Anwendung von Adrenalin nur die scheinbare Adrenalinempfindlichkeit bestimmt werden kann, während die wahre Adrenalinempfindlichkeit nur durch Vermeidung der Resorption mittels intravenöser Anwendung zu erhalten ist.

Zusammenfassung.

1. Zur Beurteilung der Adrenalinwirkung ist die Höhe der Blutdrucksteigerung nur in Beziehung mit ihrer Dauer verwertbar.

2. Das Straub-Ritzmannsche Gesetz ist für den Menschen nicht gültig.

3. Das Adrenalin wird weder im Blute, noch in subkutanem Gewebe zerstört (oxydiert).

4. Durch einfache Ligatur oberhalb der subkutanen Injektion kann stets eine Blutdrucksteigerung erzielt werden.

5. Allem Anscheine nach wird aus dem subkutanen Gewebe das ganze Adrenalin resorbiert, je nach dem raschen oder verzögerten Verlaufe der Resorption entsteht eine starke, mindere oder keine Reaktion.

6. Das Tempo der Resorption ist leicht beeinflußbar, Wärme fördert, Kälte verhindert dieselbe, ist aber keinesfalls nur vom Gefäßkrampfe bedingt.

7. Der subkutane Zuführungsweg ist zur Prüfung der Adrenalinempfindlichkeit nicht geeignet.

Literatur.

Straub, Münchn. med. Wochenschr. 1907. — Ritzmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61. — Kretschmer, Ebenda Bd. 57. — Fischer, Münchn. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30. — Csépai, Vortrag im Kgl. Ärzteverein zu Budapest am 5. II. 1921 und D. m. Wschr. 1921, Nr. 33. — Emden-Fürth, Hofmeisters Beitr. Bd. 4, S. 421, 904. — Swetschnikoff, Pflügers Archiv Bd. 157. — Cannon-Lyman, Americ. Journ. f. Physiol. Bd. 31, S. 915.

IX.

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Breslau.
(Leiter: Prof. Dr. A. Bittorf.)

Untersuchungen über die Beziehungen von Gallenabfluß in den Darm und Pankreassekretion.

Von
M. Frhr. v. Falkenhausen.

Die Annahme einer gewissen Korrelation der Verdauungsdrüsen hinsichtlich ihrer Funktion liegt äußerst nahe und ist schon verschiedentlich auf ihre Richtigkeit geprüft worden. — Wechselwirkungen zwischen den Sekretionsverhältnissen des Magens und einer veränderten Art der Gallensekretion, wie sie sich nach Ausschaltung der Gallenblase (Verschluß des Ductus cysticus, Cholecystektomie) vollzieht, sind von Hohlweg u. Rost und Behm[1]) beschrieben worden; und zwar fand sich bei diesen Fällen außerordentlich häufig (bis 84%) Anazidität oder starke Hypazidität des Magensaftes. Was die Beziehungen von Magen- und Pankreasfunktion anbelangt, so wies Popielski[2]) schon 1896 im Tierversuch nach, daß die Salzsäure des Magensaftes Erreger der Trypsinabsonderung und der Pankreassekretion überhaupt sei. Stepp und Schlagintweit[3]) erhoben ähnliche Befunde. Beim Menschen konnten diesbezügliche Folgerungen zunächst nur aus der Fermentbestimmung in den Fäzes gezogen werden. So fand Matko[4]) 1913 bei Achylia gastrica häufig verminderte Trypsinwerte im Stuhl, die sich auf Salzsäuredarreichung hoben. Ein erheblicher Fortschritt wurde durch die Einführung der Duodenalsonde von Einhorn und Groß erzielt, die die Gewinnung von reinem Duodenalsaft auf technisch leichte Weise ermöglicht.

1) Behm, Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
2) Popielski, Zentralbl. f. Physiol. 1896.
3) Stepp und Schlagintweit, Münch. med. Wochenschr. Bd. 34.
4) Matko, Arch. f. Verdkrankh. 1913, Bd. 19.

Allerdings bleibt trotz dieses Hilfsmittels der nicht ausmerzbare störende Umstand bestehen, daß man ein quantitativ nicht gesetzmäßig zusammengesetztes Sekret erhält. Dieses enthält vielmehr von Fall zu Fall verschiedene Mengen von Galle, Pankreassaft und Dünndarmsekret. Immerhin wird doch eine leidlich genaue Bestimmung wenigstens des proteolytischen Fermentes ermöglicht, aus welcher schon brauchbare Schlüsse gezogen werden können. Die Störungen der Nahrungsausnutzung — namentlich des Fettes — beim Ikterus legten den Gedanken nahe, auch einmal die Pankreasfunktion bei einschlägigen Fällen zu prüfen. Auf Veranlassung des Herrn Professor Bittorf haben wir solche Prüfungen bei einer großen Anzahl von Ikterusfällen der verschiedensten Ätiologie vorgenommen. Wir haben uns dabei auf die genaue Bestimmung des Trypsins beschränkt, da es nach Einhorn[1]) »das wichtigste Ingredienz des Pankreassaftes« ist, das man »durchaus als Richtschnur für die Pankreasfunktion aufstellen könne«. Zudem ist die quantitative Bestimmung des Steapsins (auch die neuerdings sehr empfohlene von Bondi-Volk[2])) nach Schmidt-Noorden[3]) mit großer Skepsis zu betrachten. Grasmann[4]) spricht der Lipasebestimmung wegen ihrer schwankenden Werte jede diagnostische Bedeutung ab. Das Untersuchungsmaterial wurde in der üblichen Weise mittels des Großschen Schlauches gewonnen. Das Einlegen gelang meist schnell, ohne besondere Kunstgriffe. Oft zeigte schon 10—15 Minuten nach Rechtslagerung des Patienten kontinuierlicher Abfluß von klarer goldgelber Flüssigkeit an, daß der Sondenknopf an der richtigen Stelle in der Pars descendens duodeni lag. Die Trypsinbestimmung wurde nach der allgemein als zuverlässig anerkannten Kaseinverdauungsmethode von Groß vorgenommen. Stets wurden 2—3 Proben von in viertelstündigen Abständen gewonnenem Duodenalsaft untersucht. Die gefundenen Werte der einzelnen Portionen differierten nie wesentlich. In der Tabelle ist der jeweils gefundene Mittelwert angegeben. Natürlicherweise wurden auch zahlreiche Kontrollfälle geprüft. Dabei ergaben sich, was bei der oben erwähnten ungleichmäßigen Zusammensetzung des Duodenalsaftes nur natürlich ist, erhebliche Schwankungen des Trypsinwertes. Meist fanden sich Werte von 300, 400, 500 Einheiten, auch noch höhere, in vereinzelten Fällen sogar 800 und darüber,

---

1) Einhorn, Berl. klin. Wochenschr. 1915.
2) Bondi-Volk, Wien. klin. Wochenschr. 1919.
3) Schmidt-Noorden, Lehrbuch. Verl. Bergmann-München.
4) Grasmann, Arch. f. Verdkrankh. Bd. 23.

immerhin nicht so oft, wie Gang und Klein[1]) es von ihren Versuchen berichten. Andererseits kamen auch zuweilen etwas geringere Werte, bis zu 200 abwärts, vor. In Übereinstimmung mit Deloch[2]), der an einem sehr großen Material der hiesigen Klinik Fermentuntersuchungen angestellt hat, sehen wir mindestens 300—400 Einheiten als Durchschnittsnormalwert an. Die untere Grenze des allenfalls als physiologisch Anzusprechenden würde etwa bei 200 zu suchen sein. Noch geringere Werte sind unseres Erachtens als sicher anormal zu betrachten. Man kann wohl ohne Bedenken die gefundenen Zahlen von Verdauungseinheiten ausschließlich dem Trypsin zusprechen. Schlecht und Wittmund[3]) reden zwar von einer, wenn auch geringen störenden Wirkung des Darmsaftes, doch weist Groß[4]) nach, daß das Erepsin in dieser Hinsicht keine Rolle spielt, da die Fäzes von Kranken mit totaler Pankreasachylie keine Kaseinverdauung zu bewirken imstande sind. —

In Tabelle I geben wir nun zunächst sämtliche von uns untersuchten Fälle von Ikterus mit den gefundenen Trypsinwerten wieder:

Tabelle 1.

Nr.	Diagnose	Zeitdauer seit Bestehen des Ikterus	Trypsin-einheiten
1	Icterus catarrhalis	4 Tage	166
2	» »	6 »	133
3	» »	6 »	333
4	» »	5 »	250
5	» »	8 »	166
6	» »	4 »	125
7	» »	4 »	133
8	» »	12 »	333
9	» »	3 Wochen	500
10	» »	3 »	200
11	» »	4 »	333
12	» »	2 1/2 »	400
13	» »	3 »	333
14	Desgleichen mit komplettem Choledochus-	2 Tage	142
15	verschluß	3 »	125
16	Salvarsanspätikterus	5 »	200
17	»	6 »	125
18	»	5 »	133

1) Gang und Klein, Med. Klinik.

2) Deloch, noch unveröffentlichte Arbeiten.

3) Schlecht und Wittmund, Arch. f. klin. Med. Bd. 106.

4) Groß, Ebenda Bd. 109.

Fortsetzung der Tabelle 1.

Nr.	Diagnose	Zeitdauer seit Bestehen des Ikterus	Trypsin-einheiten
19	Salvarsanspätikterus	9 Tage	142
20	»	4 »	250
21	»	8 »	333
22	»	3 »	166
23	»	5 »	181
24	»	11 »	166
25	»	4 Wochen	285
26	»	3 »	400
27	»	2 »	333
28	Salvarsanfrühikterus	4 Tage	400
29	»	5 »	400
30	»	5 »	333
31	Ikterus bei Lues II	6 »	181
32	Ikterus bei Steinverschluß	3 »	133
33	» » »	12 »	333
34	Carcinoma choledochi et hepatis[1])	6 Wochen	166
35	Nr. 34 5 Wochen später		40
36	Ikterus bei perniziöser Anämie	?	400

Ein Blick zeigt schon, daß bei einem großen Teil der Fälle die Werte hart an der unteren Grenze der Norm liegen, vielfach auch, sogar zum Teil wesentlich, unterhalb derselben.

Es liegt nahe, die Ursache dafür bei den Abflußbedingungen von Galle und Bauchspeichel zu suchen. Wären diese für beide gleich, wie man es bei einem Hindernis an der Papilla Vateri als der gemeinsamen Darmmündung von Ductus choledochus und pancreaticus vermuten sollte, so würde der Duodenalsaft zwar quantitativ entsprechend herabgesetzt sein, jedoch kein wesentlich geändertes Mischungsverhältnis aufweisen. Nun sind aber tatsächlich — gerade umgekehrt, wie es die Angaben auf Tabelle 1 vermuten lassen — die Abflußbedingungen für den Bauchspeichel sehr viel günstiger als für die Galle. Erstens einmal ist ja beim Menschen nach A. Schmidt[2]) fast konstant ein zweiter Pankreasausführungsgang (Ductus accessorius Santorini) mit gesonderter Darmmündung vorhanden. Diese braucht bei einer stenosierenden Schleimhautschwellung im Bereiche der

1) Diagnose durch Obduktion bestätigt. Der Ductus pancreaticus war nicht verlegt.

2) A. Schmidt, in der Pathologie und Therapie von Kraus-Brugsch.

Papille trotz der räumlichen Nachbarschaft keineswegs in gleicher Weise affiziert zu sein. Das Duodenum stellt in anatomischer Hinsicht ja bekanntlich ein so weitgehend differenziertes Organ dar, daß zweifellos seine verschiedenen kleinen Abschnitte sich auch entzündlichen Agenzien gegenüber verschieden verhalten. — Zweitens ist aber auch der Abflußmodus der Verdauungssäfte von Leber und Pankreas ein ganz verschiedener. Der kontinuierliche Gallenabfluß durch den Duodenalschlauch ist nicht physiologisch. Der Reiz des Sondenknopfes bewirkt vielmehr hier ein dauerndes Klaffen der Papille; dies gestattet der Lebergalle, unter Ausschaltung der Gallenblase fortwährend unmittelbar in den Darm überzugehen (Stepp[1]). Tatsächlich ist ja auch die auf diese Weise gewonnene Galle wesentlich heller als die eingedickte Blasengalle. — Beim normalen Verdauungsvorgang wird jedoch die Galle schubweise durch die infolge des Reizes der Ingesta reflektorisch zur Kontraktion angereizte Gallenblase ins Duodenum exprimiert, ein Modus, dem in der Absonderung des Bauchspeichels kein Analogon zur Seite steht. Ein Reservoir für den Bauchspeichel nach Art der Gallenblase gibt es nicht. Man ist also zu der Annahme gezwungen, daß der Bauchspeichel bei der Verdauung kontinuierlich ins Duodenum abfließt und leichter als die Galle abzufließen vermag. Das setzt eigentlich voraus, daß der Sekretdruck des Bauchspeichels, da er keiner Unterstützung bedarf, größer ist als der äußerst niedrige der Galle (200 ccm Wasser nach Naunyn[2]). Nach dieser plausiblen Deduktion würde also ein geringer Widerstand an der Papille, der schon genügt, um eine Gallenstauung hervorzurufen, noch keine Hemmung für den Abfluß des Pankreassaftes zu bedeuten brauchen. Es mag dahingestellt bleiben, welchem von den angeführten Momenten die größere Bedeutung beizulegen ist. Tatsache ist jedenfalls, daß es bei unseren Fällen von totalem Choledochusverschluß leicht gelang, relativ nicht herabgesetzte Mengen von (acholischem) Duodenalsaft durch den Großschen Schlauch zu entleeren. Bei der Untersuchung desselben zeigte sich nun, wie aus der Tabelle ersichtlich, ein erheblich verringerter Trypsingehalt, der um so schwerwiegender zu beurteilen ist, als ja dieser Duodenalsaft durch das Fehlen der Galle, die doch sonst sein Hauptingredienz darstellt, fast unvermischten Pankreassaft darstellen muß; der Anteil der Duodenaldrüsen dürfte kaum erheblich sein. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache finden wir also die niedrigsten Werte bei

1) Stepp, Zeitschr. f. inn. Med. 1920.

2) Naunyn, Mitteil. a. d. Grenzgeb. 1917.

den Fällen, die sicher einen schweren Stauungsikterus darstellen, wie der Fall von Ca. choledochi, der von Steinverschluß, sowie die beiden Fälle von komplettem Icterus catarrhalis. Niedrige Werte finden wir auch bei einem großen Teil der übrigen Fälle von Icterus catarrhalis, ferner derer von Salvarsanspätikterus, endlich auch bei dem luetischen Ikterus. Und zwar sind die Werte bei den frischen Fällen mit wenigen Ausnahmen am niedrigsten. Vollkommen normale Werte sehen wir beim Salvarsanfrühikterus, obwohl hier durchweg der Ikterus erst kurze Zeit besteht, sowie bei dem Fall von Ikterus bei perniziöser Anämie.

Wenn wir nun daran gehen, die gewonnenen Resultate auszudeuten, so sind wir uns vollkommen darüber klar, daß sich zunächst noch keine absolut sicheren Folgerungen ziehen lassen. Es wird noch langer Arbeit bedürfen, um zu erweisen, ob die Anschauungen, die sich aus obigen Befunden zu ergeben scheinen, richtig sind. Unsere Auffassung dünkt uns auf jeden Fall der weiteren Verfolgung wert; sie sei daher nachstehend kurz zum Ausdruck gebracht: Man kann sich eine störende Wirkung des Ikterus auf die Pankreasfunktion auf verschiedene Weise vorstellen. Erstens wäre es denkbar, daß — analog der angenommenen Wirkung der Magensalzsäure — zur normalen Pankreasfunktion ein Reiz erforderlich ist, der durch die Galle nach ihrem Eintritt ins Duodenum inauguriert wird, sei es nun reflektorisch, sei es durch Aktivierung von Sekretinen, und daß dieser Reiz bei Gallenstauung, je nachdem, ob sie komplett oder inkomplett ist, nicht zustande kommt oder ungenügend ist. Zweitens könnte eine organische Schädigung des Pankreas Ursache seiner herabgesetzten Funktion sein. Beide Auffassungen sind unseres Erachtens unhaltbar. Tabelle 1 zeigt herabgesetzte Trypsinwerte auch bei inkomplettem Ikterus. Es ist nicht denkbar, daß die wenn auch spärlicher fließende Galle nicht für ihre angenommene Aufgabe ausreichen sollte. Ein sicherer Beweis für die Unhaltbarkeit der erstgenannten Theorie wird jedoch durch folgenden Versuch geliefert: Es wurden je einem Patienten mit komplettem und inkomplettem Ikterus 20 ccm frische Rindergalle durch den Großschen Schlauch ins Duodeum eingebracht. Hinterher wurde noch eine Spritze voll Luft in den Schlauch eingeblasen, um die Galle auch mit Sicherheit ins Duodenum zu treiben; darauf wurde der Schlauch 10 Minuten lang verschlossen, dann durch Aspiration das Abtropfen von Duodenalsaft wieder in Gang gebracht. Die in der nächsten halben Stunde in Portionen von je 10 Minuten gewonnene Flüssigkeit wurde auf ihren Trypsingehalt untersucht.

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß eine Verstärkung der Trypsinabsonderung von irgendwelchem Belang nach Einbringen der Rindergalle nicht auftrat.

Tabelle 2.

Nr.	Trypsinwerte vor dem Versuch	Trypsinwerte nach Einbringung von 20 ccm Rindergalle nach			Trypsinwerte nach Pilokarpininjektion nach	
		10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten	15 Minuten	30 Minuten
2	133	133	133	142	200	222
15	125	125	133	125	166	250

An diesen Versuch schlossen wir in beiden Fällen eine Pilokarpininjektion (0,01 subkutan). Hierauf war (wie aus Tabelle 2 ersichtlich) ein erhebliches Ansteigen des Trypsinwertes festzustellen. Damit ist so gut wie bewiesen, daß auch eine wesentliche organische Schädigung des Pankreas (bei der starken Funktionsherabsetzung müßte sie schon erheblich sein!) nicht vorliegen kann. Man kann also nicht umhin, ein funktionelles Moment als sicher anzunehmen. Weiterhin liegt der Gedanke nahe, daß Pankreashypofunktion bei Ikterus vielleicht lediglich Folge der bei dieser Erkrankung nicht seltenen Achylia gastrica sein kann. Aber auch diese Möglichkeit erwies sich nicht als annehmbar. Wenn auch nicht wenige Fälle von Icterus catarrhalis geradezu als Folgen von achylischen Darmdyspepsien anzusprechen sind (Bittorf-v. Falkenhausen[1])) und in solchen Fällen dem fehlenden Salzsäurereiz ein Anteil an der gestörten Pankreasfunktion zukommen mag, so hat sich doch keine gesetzmäßige Trias aufdecken lassen. Vielmehr hatten gerade zum Teil die Fälle mit besonders niedrigen Trypsinwerten völlig normalen Magensäuregehalt. Siminski[2]) will sogar bei Ikterus verschiedener Herkunft zumeist Hyperazidität gefunden haben. —

Weiterhin wäre noch daran zu denken, daß die starke Herabsetzung der Caseinverdauung bei komplettem Ikterus vielleicht nur auf einer fehlenden Aktivierung des an sich vorhandenen Fermentes beruht, so daß eine herabgesetzte Pankreasfunktion nur vorgetäuscht wird. Doch ist auch dies unwahrscheinlich, da der Zusatz von Rindergalle zu dem acholischen Duodenalsaft von Fall Nr. 15 in

1) Bittorf-v. Falkenhausen, Arch. f. klin. Med. Bd. 135.

2) Zitiert bei Behm, Dtsch. med. Wochenschr. 1921.

vitro die Verdauungskraft nicht erhöhte. Auch wäre ja auf solche Weise nicht die Trypsinverminderung bei inkomplettem Ikterus zu erklären. Man wird also nach Ablehnung aller bisher durchgesprochenen Möglichkeiten schließlich dazu gedrängt, eine auf reflektorischer Basis beruhende funktionelle Pankreasinsuffizenz anzunehmen, deren auslösender Faktor mit dem Stauungsmoment unmittelbar zusammenhängen muß, so daß die Galle selbst weder aktiv noch passiv mit dem Vorgang irgend etwas zu tun hat. Es ist jedenfalls, wie schon erwähnt, auffallend, daß sich die niedrigen Trypsinwerte bei allen jenen Ikterusformen am ausgesprochensten finden, bei denen eine mechanische Ätiologie erheblicherer Art als sicher anzunehmen ist, während einen normalen Wert z. B. der Fall von Ikterus bei perniziöser Anämie, bei dem die mechanische Ätiologie mit Sicherheit auszuschließen ist, aufweist[1]). So ist man schließlich zu der Annahme gezwungen, daß ein Reiz der Choledochusschleimhaut, mag derselbe nun durch Stein, Tumor oder Entzündung hervorgerufen sein, einen Reflex auslöst, der das Pankreas im Sinne einer Verminderung der Fermentsekretion beeinflußt. Beim Icterus catarrhalis dürfte der schwere Grad der Stauung der ersten Krankheitstage allein in der Lage sein, einen genügenden Reflexreiz zu bewirken. Daher die normalen Werte namentlich bei älteren Fällen, bei denen eine Besserung der Gallenabflußverhältnisse anzunehmen ist. —

Wenn auch unsere Anschauung noch mit gewissen Vorbehalten wiedergegeben werden muß, so entbehrt sie immerhin nicht ganz gewisser tatsächlicher Analogien. Beobachtet ist z. B. Anurie der einen Niere bei Exstirpation der anderen, die nur durch einen Reflex bewirkt sein kann.

Über die Reflexbahnen, die bei diesen gegenseitigen Beeinflussungen der Organe im Spiele sind, ist zurzeit noch außerordentlich wenig bekannt. Nach Popielski[2]) dürfte das Zentrum, das den Salzsäurereiz dem Pankreas mitteilt, am Duodenum in der Nähe des Pylorus zu suchen sein, eine Annahme, die von ihm dadurch begründet wird, daß die Reflexwirkung im Tierversuch nach Durchschneidung der

1) Die auffallende Divergenz der Trypsinwerte beim Salvarsanfrüh- und Spätikterus (beim letzteren verhalten sie sich genau wie beim Icterus catarrhalis) gibt zu mancherlei Gedanken und Folgerungen über das noch ungeklärte Wesen dieser Erkrankungen Anlaß, deren Besprechung den Rahmen dieser Publikation überschreiten würde. Es wird an anderer Stelle noch darauf zurückgekommen werden.

2) a. a. O.

Nn. vagi nicht ausbleibt, wohl aber nach Durchtrennung des Duodenums am Pylorus. Vermutlich sind auch bei der Relation von Ikterus und Pankreasfunktion ähnliche kurze Reflexe im Spiele, doch ist darüber, wie gesagt, zur Zeit noch nichts Sicheres bekannt.

Die mitgeteilten Beobachtungen verdienen mit ihren Konsequenzen auch für die Klinik ein nicht zu unterschätzendes Interesse. F. Müller[1]) ist in seinen grundlegenden Untersuchungen über Ikterus zu dem Schluß gekommen, daß bei demselben außer den Fetten auch die Resorption der Eiweißstoffe, wenn auch nur in ganz geringem Grade, leidet. Da der Galle keine proteolytische Wirkung zukommt, so liegt es nahe, diese Beobachtung mit der oben beschriebenen Verringerung der Trypsinabsonderung in Beziehung zu bringen. Daß diese zu keiner erheblichen Beschränkung der Eiweißresorption führen kann, ist ohne weiteres einzusehen, da ja das Trypsin nicht das einzige proteolytische Ferment darstellt, zudem auch trotz der Verringerung immerhin noch recht wirksame Mengen vorhanden sind.

Ob mit der Herabsetzung des Trypsingehaltes im Bauchspeichel auch eine Verminderung des Steapsins Hand in Hand geht, läßt sich bei der Unsicherheit der gegenwärtig zur Verfügung stehenden quantitativen Lipasebestimmungsmethoden nicht mit Sicherheit sagen. Bondi und Salomon[2]) nehmen allerdings an, daß alle Pakreasfermente jeweils gleichmäßig erhöht oder vermindert vorhanden sind, was wir auch für höchst wahrscheinlich halten. Auffallend ist es übrigens, daß Müller bei einem Fall von Cholelithiasis die starke Herabsetzung der Fettspaltung ausdrücklich erwähnt, die ihn eine Obliteration des Pankreas vermuten läßt. Nach unseren Beobachtungen ist eine solche Annahme nicht erforderlich. Mit weit größerer Wahrscheinlichkeit liegt dem Befund lediglich eine reflektorisch bedingte funktionelle Pankreasinsuffizienz zugrunde.

Für die Therapie bleibt in jedem Falle eine etwaige Herabsetzung der Steapsinabsonderung ziemlich ohne Bedeutung. Die gestörte Fettverdauung beim Ikterus ist ja von alters her bekannt; ihrer wurde schon immer ohne Kenntnis der Ursachen empirisch durch entsprechende Diät Rechnung getragen. Eine Verminderung des Steapsins könnte zudem entsprechend den Feststellungen von F. Müller lediglich eine Beeinträchtigung der Fettspaltung, jedoch nicht der Fettemulsion und -resorption bewirken. Dagegen wird es sich empfehlen, der bei Ikterus, wie wir gesehen haben, so häufigen Trypsinarmut

---

1) F. Müller, Zeitschr. f. klin. Med.

2) Bondi und Salomon, Wien. med. Wochenschr. 1913.

hinsichtlich der Ernährung des Kranken Rechnung zu tragen. Die Diät sollte nicht nur fettarm sein, sondern Eiweiß nur in möglichst aufgeschlossener Form enthalten, um seine Resorption zu erleichtern. Es ist aufs dringendste zu fordern, daß beim Ikterus der Diät noch weit mehr Interesse entgegengebracht wird, nicht etwa gar schematisch fettarme Kost schlechthin verordnet wird; denn es ist zu bedenken, daß jede noch so geringe Verdauungsstörung zur Resorption von Giftstoffen Anlaß geben kann, die dann, durch die Pfortader zur Leber geführt, deren meist schon schwer geschädigtes Parenchym weiterhin irritieren und damit eine äußerst ungünstige Beeinflussung der Erkrankung bewirken. Bei zahlreichen Fällen, namentlich von Icterus catarrhalis, die wochen- und monatelang allen therapeutischen Maßnahmen trotzen, liegt sicher der Angelpunkt in den eben geschilderten Verhältnissen. Eine sorgfältig durchgeführte Diätregelung kann da zweifellos den Krankheitsverlauf sehr erheblich abkürzen. —

X.

Zur Ätiologie der Cholelithiasis.

Von

Alfred Greil, Innsbruck.

Das beträchtliche Überwiegen der Cholelithiasis der Frauen (5 : 1) — unter 386 gallensteinoperierten Patienten der Heidelberger chirurgischen Klinik waren sogar nur 46 Männer und 340 Frauen —, von denen 90% ihr Leiden auf die Schwangerschaft zurückführen (Majoß, Amann), weist diesem Faktor eine entscheidende Bedeutung zu. Mechanische Momente (Schnürung, Raumbeengung durch den aufsteigenden Uterus, Zerrung der Gallenwege) reichen zur Erklärung der Erscheinung nicht aus. Die Blutanalysen (Herrmann, Neumann[1])) haben erwiesen, daß sich der Cholesterinesterspiegel der Hochgraviden : Virgo : Neugeborenen wie 0,97080 g : 0,7555 g : 0,1413 g pro 1 kg Blut = 20,1% : 15,8% : 5,2% der Gesamtlipoidmenge verhält. Die Cholesterinesteranreicherung des mütterlichen Blutes und der mütterlichen Organe (insbesondere der Nebenniere) kontrastiert mit dem relativ geringen Cholesterinestergehalt des fötalen Blutes. Die Massenentfaltung der fötalen Nebenniere vermag dieses Mißverhältnis nicht zu begründen. Der Gehalt an freiem, nicht verestertem Cholesterin, dessen Hauptträger im Blute die zelligen Elemente sind, erscheint bei der Nullipara sogar höher als bei der Graviden und dem Neonaten (0,8641 g : 0,8346 g : 0,7811 g pro 1 kg Blut). Diese Befunde sind somit nicht allein durch erhöhten Cholesterinstoffwechsel während der Schwangerschaft (als Folge größerer Beanspruchung von seiten des Fötus) zu erklären, sondern weisen auf besondere, sekundär komplizierende Faktoren, deren Variabilität die erheblichen individuellen Abweichungen bedingt.

1) Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43.

Die Unmittelbarkeit des hämochorialen matern-fötalen Stoffaustausches — eine der Fundamentalbedingungen der Menschwerdung —, der Umstand, daß das fötale Zottengebüsch ohne jegliche materne Deckschicht, vollkommen nackt, in den intervillösen Bluträumen der Plazenta heranwächst und flottiert — diese besondere Gunst der räumlichen und nutritiven Bedingungen, wird für beide Teile des komplexen Reaktionssystems zur Quelle mannigfacher Gefahren[1]. Beim Spitzenwachstum der Zottenanlagen kommt jede den artspezifischen Durchschnittswert übersteigende Einstellung des sexuellen Gleichgewichtes der Amphimixis zur Geltung; inrationelle Ernährungsweise der Mutter (übermäßiger Eiweiß- und Lipoidgenuß [Eier, Kaviar, Ölfische usw.]) beeinflußt bei entsprechender Reaktionsfähigkeit des jungen Zellenstammbaumes die Art des Zottenwachstums. Es entstehen solide, stromalose Zottenauswüchse von bizarrster Gestaltung, benigne und im äußersten Falle die malignen, plazentaren Chorionepitheliome. Wenn an den Auswüchsen der spezifizierte Ansatzstoffwechsel über das Teilungswachstum der Zellen überwiegt, so wird der Überschuß der Aufnahme und Assimilation in mächtigen Eisen- und Fettdepots, sowie in Form von Vakuolen aufgespeichert, deren komplexes, zähflüssiges Lösungsgemisch sich intensiv mit Pikrinsäure und Eosin färbt. Dieses Kolloidgemisch ist direkter Analyse nicht zugänglich. Der Inhalt gewisser prallgefüllter subchorialer Zysten der Plazenta, junger teratoider Pseudomuzin- und Kolloidkystome, das Volleiweiß der Keimblasenflüssigkeit der Säuger (welches beim Kochen so dicht ausfällt, daß es Regnier de Graaf für das Homologon des Eitotters halten konnte) gewähren Rückschlüsse auf die Beschaffenheit des konzentrierten eingedickten Vakuoleninhaltes, welcher nicht isoliert gewonnen werden kann (Preßsaft). Proteine (Globuline, Albumine, Albuminate, Glykoproteide [Mukoide], Nukleoproteide, Purinbasen) und Cholesterinester der Öl- und Palmitinsäure, fettsaure Salze (Ölseifen), Phosphatide (Lezithin); hydratationsfähige Kolloide und quellungsfördernde Stoffe (Nukleinsäuren, Milchsäure, embryonärer $\frac{H^{\cdot}}{OH'}$-Quotient—Elektrolyte und Alkalimetallionen) bilden seine Hauptbestandteile. Dieser Kolloidkomplex entspricht also durchaus dem Vakuoleninhalte der in den Stammzellen dieser Schicht (Oberflächenlage der Morula) auftretenden Trophoplasma-Vakuolen. Die Quellungsenergie dieses Kolloidkomplexes bewirkt die fundamentale Umwandlung der Morula in die Keimblase. Auch in

1) Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30; Zentralbl. f. Gynäkologie 1921, Nr. 32.

den Trophoblast(Zottenepithel-)auswüchsen bewirkt die Volumsenergie der hydratationsfähigen Kolloide, gesteigert durch quellungsfördernde Substanzen und Osmose, rasche Vergrößerung, Konfluenz und schließlich das Bersten der Vakuolen, deren blut-, alters-, geschlechts- und individualfremde, hochvisköse Protein-Glykoproteidkomplexe direkt ins mütterliche Blut entleert werden. Die Folgeerscheinung dieser beispiellosen parenteralen Trophoplasmaintoxikation — einer parenteralen Volleiweißzufuhr größten Stiles — hängen von der Zusatzgeschwindigkeit, von der Zahl und der Wachstumsenergie der Trophoblastauswüchse ab, die von ihren basalen Zuwachszonen aus apponiert werden, sich in steter Umwandlung befinden, weil die ältesten, durch die Vakuolenvergrößerung in ein feinstwabiges Schwammwerk umgewandelten, geplatzten Abschnitte allmählich abgeworfen werden. Mit dem Bersten der Vakuolen wird das Plasmodium aufgerissen und Zellbestandteile, sowie Produkte des intermediären Zellstoffwechsels eingeschwemmt. Sowohl in dem abwegig, wie in dem vom Normalepithel der Zotten gebildeten und abgeschiedenen mehrphasigen Trophoplasma sind sämtliche Nutzstoffe für den Aufbau des Embryos enthalten, unter denen neben den Proteinen und Glykoproteinen (Mukoiden), wie sich aus den Plazentaanalysen ergibt, auch die Cholesterine und Cholesterinester, die Fettsäuren und fettsauren Salze — speziell der Öl- und Palmitinsäure, Natriumoleat — reichlich vertreten sind. Im Plasmodium findet offenbar — genau so wie in den Retezellen der Epidermis — eine Umsetzung des Glykogens in Ölsäure oder ein direkter Aufbau aus drei Dextrosemolekülen statt. Dezidua und Langhanssche Zellenschicht strotzen namentlich in den ersten Schwangerschaftsmonaten von Glykogen. Die Ölsäure hat eine besondere Affinität zu Cholesterinestern, desgleichen die Palmitinsäure. Die parenterale Zufuhr von Trophoplasma wirkt wie eine Hyperthyreose z. B. einer teratoiden Struma ovarii und bedingt eine Glykämie. Die mitunter geradezu enorme, auffällig intermittierende Erhöhung des Zuckerspiegels (Dextrose) des Schwangerenblutes begünstigt die Ölsäurebildung im Plasmodium der Zottenauswüchse und daher die Ölsäurecholesterinesteranreicherung der Vakuolen. So schließt sich ein Circulus vitiosus. Der Icterus gravidarum und seine latenten Vorstadien erhöhen — wie bei der Xanthombildung — die Cholesterinfettsäureesterproduktion in den Zottenauswüchsen, und mit dem Platzen der Vakuolen werden auch die Cholesterinester frei. Auf diese parenterale Lipoidzufuhr ist die auffällige, individuell verschiedene, übermäßige, relative und absolute Erhöhung des Cholesterinesterspiegels des Blutes der Schwan-

geren zurückzuführen, welche auch bei Graviden mit geringer Appetenz besteht. Die individuelle — auch von der Nahrungsaufnahme abhängige — Höhe dieses Spiegels ist mit der Blutdruckkurve, der Albuminurie und anderen Symptomen ein Indikator der Vorgänge am Zottenepithel. Die Cholesterinesterämie der Graviden kann daher mit auffällig niedrigem Cholesterinesterspiegel des Fötus kontrastieren und bereits ziemlich hohe Grade erreichen, ehe eine ikterische Affektion manifest wird. Der entsprechend erhöhte Cholesteringehalt der Galle dürfte jedoch für die Cholelithiasis wohl nur als unterstützender, nur in extremen Graden als primärer, führender Faktor in Betracht kommen. Der Erscheinungskomplex ist nicht nur von germinalen, sondern auch von exogenen Bedingungen (Ernährungsweise) abhängig. Auch das generalisierte Xanthom des Fötus und des Neugeborenen ist ein Indikator des mütterlichen Cholesterinfettsäureesterspiegels, bzw. des abnormen Cholesterinstoffwechsels. Es ist zu erwarten, daß Frauen mit Cholelithiasis auch in den Atheromen einen großen Reichtum an Cholesterinkrystallen aufweisen.

Das nicht veresterte Cholesterin wird im strömenden Blute vor allem von den Blutkörperchen transportiert. An der klebrigen Oberfläche des Zottenepithels der Plazenta findet schon unter normalen Verhältnissen eine erhebliche Hämolyse statt, wodurch dem Fötus die mütterlichen Fe- und P-Vorräte erschlossen werden. Bei der abwegigen Abscheidung des Trophoplasmas wird die Hämolyse durch den Zusatz lipoidlösender Komponenten (Natriumoleat u. a.), sowie den Eintritt von quellenden Kolloiden in das Proteingefüge der Zellenmembran erheblich gesteigert. Die daraus resultierende lokale Förderung des Betriebs- und Ansatzstoffwechsels kommt auch den Auswüchsen und der Bildung neuer Wucherungen zugute, womit sich ein neuer Circulus vitiosus schließt. Im weiten Berieselungssysteme der Leber, bei der Verlangsamung der Zirkulation an der Stelle, wo die vom gleichsinnig mitgeschädigten Darmepithel durchgelassenen, die Permeabilität der Blutzellenmembranen abnorm steigernden Stoffe durch die Pfortader eingeschwemmt werden, ist die zweite Hauptstätte der Hämolyse. Die Erythrolyse ist eine bei Graviden durchaus konstante Erscheinung. Je nach der individuellen Note der Amphimixis, der Ernährung, der Graviditätszahl und der hereditären Belastung (Tochter einer Eklamptischen) kann der Zerfall der Erythrocyten bis zu $^9/_{10}$ des Normalwertes betragen. Auch das neutrophile Blutbild wird durch die exzessive Übermästung und Wucheratrophie der Leukocyten, durch den Zerfall der Polynukleären erheblich nach links verschoben. Ein- und Zweikernige erscheinen vermehrt. Durch

den gesteigerten Blutkörperchenzerfall in der Leber wird der Cholesteringehalt des Plasmas lokal erhöht, woraus sich die Erniedrigung des Cholesteringehaltes des strömenden (peripheren) Blutes (etwa 2% der Gesamtlipoidmenge) und eine Anreicherung der Leberzellen, sowie eine gesteigerte Cholesterinabscheidung in die Gallenkapillaren ergibt. So stellen also zwei Faktoren: die Cholesterinesterämie und der Blutkörperchenzerfall das Material für den gesteigerten Cholesteringehalt der Galle.

Die lokale Cholesterinämie der Leber, die Verschiebung im funktionellen Antagonismus der Phosphatide und Sterine der Mutter, ist mit einer durch die parenterale Eiweißzufuhr bedingten Verschiebung des Verteilungsgleichgewichtes der einzelnen Proteinfraktionen gepaart, welche die höhere Viskosität, die Quellungsenergie des Lösungsgemisches — Blutplasmas — bedingt. Unter den vielseitigen Effekten dieser tiefgreifenden Änderung der Blutbeschaffenheit — subkutane, epidermale (Urtikaria), subfasziale, intramuskuläre (teigig weicher Uterus), subkapsuläre, zerebrale (anämische Konvulsionen), meningeale, intrakranielle Kolloidödeme, Magenschleimhautödeme (Erbrechen), Blockade der Nierenglomeruli (Oligurie, Anurie, Hämaturie) — gewinnt die Eindickung der Galle, die Stauung in den erweiterten Gallenkapillaren, eine besondere Bedeutung. Diese Änderung des Konzentrationsgefälles bedeutet nicht nur eine quantitative und qualitative Veränderung der Gallenabsonderung, sondern bewirkt auch einen teilweisen Übertritt der Gallenbestandteile ins Blut, womit (durch Sekretionsanregung) ein Circulus vitiosus geschlossen wird. Die Leber tritt somit in die Reihe der Eliminationsorgane der blutwidrigen Kolloide des abwegig abgeschiedenen Trophoplasmas: Niere (Albuminurie, Zylindrurie), Speicheldrüsen (Ptyalismus bis zu 2 l pro die), Hautdrüsen — welche stets durch diaphoretische Maßnahmen in ihrer Tätigkeit zu fördern sind —, Milchdrüsen (hochgradige Toxizität des Kolostrums, Mastitiden, den schweren degenerativen Erscheinungen an den Schweißdrüsen entsprechend).

Die Situation wird durch die Wirkung der cytolytischen, die Membranfunktionen der mütterlichen Zellen schädigenden Einflüsse der Komponenten des Trophoplasmas und der sekundär hinzukommenden Gallensäuren verschärft. Der Eintritt quellender Kolloide und lipoidlösender Substanzen (Fettsäuren, Natriumoleat, Glyzerin usw.) in die Membranen, der quellungsfördernde Einfluß der Nukleinsäure, Milch- und Phosphorsäure des Trophoplasmas bedingen in ihrer Dauerwirkung Störungen des Zellstoffwechsels, welche nach initialer Steigerung zu den schweren degenerativen autolytischen Erscheinungen an

den parenchymatösen Organen, am Herzmuskel, an sämtlichen funktionell stärker beanspruchten Formationen führen. Neben den Blutzellen bieten die Endothelien, die Plasmadrüsen der komplexen Noxe besonders breite Angriffsflächen dar. Im weiten Berieselungssysteme der Leber, im Zottenlabyrinth der Plazenta, in der Niere und an anderen Orten treten infolge des Massenzerfalles der in dem mit Nährstoffen aller Art angereicherten Blutplasma herangemästeten, mehrkernig gewordenen Leukocyten und der Blutplättchen (Thrombokinasewirkung auf das von der Plazenta abwegig abgeschiedene fötale Fibrinogen), auch wegen der erheblichen Größenunterschiede der dispersen Kolloide, der verschiedenen elektrischen Ladung derselben, der Unmöglichkeit, die elektrische Ladung dauernd aufrecht zu erhalten (isolektrische Zone), unzureichender $\frac{H^{\cdot}}{OH'}$-Quotient, der verringerten Rührgeschwindigkeit — in der Leber auch wegen des Eintrittes ungenügend abgebauter Kolloide der Nahrungsstoffe durch das mitgeschädigte Darmepithel — Vergrößerung der Dispersität, Ausflockungen, Gerinnungen auf, die zur Entstehung von anämischen und hämorrhagischen Infarkten, zu umfangreichen Dehiszenzen im Gallengangsystem und deren Folgeerscheinungen führen. Die am Sektionstisch nur in den letalen, exzessiven Graden feststellbaren, durch die Funktionsprüfung der parenchymatösen Organe (Leber, Niere, Herzmuskel) in vivo verfolgbaren degenerativen Vorgänge (parenterale Eiweißzerfallstoxikose) liefern reichlich Materialien zur Gallensteinbildung, zugleich aber zur Toxizität der Galle, welche jene des Speichels, des Harnes und des Kolostrums wahrscheinlich erheblich übertreffen dürfte. Damit wird die zweite Bedingung zur Entstehung der Gallensteine: die lithoblastische (entzündliche) Veränderung der Blasenschleimhaut (Naunyn) erfüllt. Die Bakteriämie findet in der durch die angeführten Faktoren bewirkten anatomischen und funktionellen Minderwertigkeit der Schleimhaut, des Integuments (Herpes gravidarum, Impetigo herpetiformis als Eliminationseffekte) und seiner Drüsen, sowie in der allgemeinen Resistenzminderung des in den Zustand einer transitorischen, exsudativen Diathese versetzten Organismus ihre Realisierung. Der aufsteigende Koliinfekt der geschädigten Schleimhaut, die Gallenstauung dürfte — abgesehen von der Hochwertigkeit der abnormen Galle als Nährboden — durch die mechanischen Effekte des wachsenden Uterus gefördert werden. Von besonderer Bedeutung erscheint jedoch die eliminatorische Eiweißausscheidung von seiten der Leber-, der Gallengang- und Blasenepithelzellen, weil dadurch die kolloide Grundlage

(Magma, Naunyn) der Gallensteinbildung in vermehrter, konzentrierter und auch qualitativ begünstigender Weise abgeschieden wird. Die infektiöse Cholangiolie verläuft syndrom. Die Vergröberung der Dispersität der Proteinkolloide, die Ausflockungserscheinungen, erfolgen analog dem Vorgange im Blutkapillarsysteme, worauf es zur tropfigen Entmischung oder zur krystallinischen Abscheidung des Cholesterins — event. auch um Bilirubinkalkkeime — kommt.

Das Auftreten einer puerperalen Cholelithiasis wird — abgesehen von den regulären Überschußeffekten — vor allem durch das postpartale Einströmen des toxischen, kolloidreichen und während der Schwangerschaft unter enormem Blutdrucke in die Interstitien gepreßten eiweißreichen Plasmas gefördert. Der namentlich bei subfaszialen und glandulären Kolloidödemen erheblich gesteigerte Turgor entleert allmählich die Anstauung, wodurch das abnorme Verteilungsgleichgewicht der einzelnen Plasmafraktionen des Blutes (Lipoide, Proteine) noch eine Zeitlang aufrecht erhalten wird. Auch bei der anfangs noch fortschreitenden Autolyse der geschädigten Zellgebiete der parenchymatösen Organe, sowie bei der Involution des Uterus werden Cholesterin und Cholesterinester frei. Der Geburtsvorgang eröffnet dem Eintritte von Mikroorganismen eine breite Pforte; das hochwertige Blutplasma und die abnorm beschaffene Galle bieten ihnen einen günstigen Nährboden dar.

Die je nach den individuellen Verhältnissen so lange Zeit währende Trophoplasma- und Autointoxikation (Cholämie, Glykämie und Enterointoxikation (parenteraler Eiweißzerfall größten Stiles) der Mutter kann eine dauernde Abänderung der Permeabilitätsverhältnisse, Resistenzverminderung der Zellmembranen, eine dauernde Abänderung des Stoffwechsels der übrigen Zellorgane der Leber- und Gallengangzellen, sowie der Blasenschleimhaut hinterlassen. Die Leber wird in ihrem Zucker- und Cholesterinstoffwechsel von exogenen Verhältnissen abhängiger. Die Schädigung der Plasmadrüsen und der Blutzellenregeneration, die allgemeine Resistenzverminderung des Gesamtorganismus schaffen die Bedingungen für die postpartale Fortsetzung — oder Manifestation — des Prozesses. Bei jeder Schwangerschaft wird — analog den leichter kontrollierbaren kutanen Manifestationen der Toxonose (Exazerbation des Herpes gestationis, Struma, Hypophyse) — der Prozeß kompliziert; er steigert immer mehr und früher seine Intensität und hinterläßt irreversible Folgeerscheinungen, welche auch von Menses und der Klimax abhängig sind.

Die symbat verlaufenden schweren Schädigungen der fötalen Leber, welche im extremen Falle viel umfangreichere diffuse De-

generationen und Infarkte aufweisen kann als das mütterliche Organ, lassen die Folgen einer auch nur geringgradigen Intoxikation des so breite Angriffsflächen darbietenden, wachsenden Organes erschließen (Ikterus, Kernikterus des Neonaten). Es sind alle Abstufungen einer formativ-regeneratorischen und funktionellen relativen Insuffizienz zu erwarten, welche sich unter Umständen erst im vorgerückten Alter als frühzeitige Aufbrauchserscheinung manifestieren können. Die Permeabilitätsverhältnisse der Zellmembranen, der Zellstoffwechsel, die Leistungsfähigkeit, insbesondere der Cholesterinstoffwechsel des Organes, können durch die so langdauernde intrauterine Schädigung (auch durch Genuß toxischen Amniosinhaltes) abgeändert werden und neben Tropholabilen, Infantilasthenischen und Hypoplastikern eine Gruppe der Leichtgeschädigten (Arthritiker, Exsudative, Lymphatiker) bilden. Letztere Kategorie dürfte wohl ein großer Teil jener 10% sämtlicher Obduktionen angehören, bei denen Gallensteine gefunden werden, welche keine klinischen Symptome verursachten. Die Töchter eklamptischer oder aneklamptisch geschädigter Mütter dürften das Hauptkontignent stellen. Über den Cholesteringehalt des Blutes abortierter Feten vergifteter Mütter liegen keine Angaben vor.

Die Prophylaxe der Leberaffektion der Graviden, insbesondere der rezidivierenden Form, ist die Prophylaxe der Eklampsie und unzähliger formativer und funktioneller, intrauteriner Schädigungen sämtlicher Organsysteme des Fötus (insbesondere auch der unheilbaren Heredodegenerationen des Zentralnervensystemes und der schweren Blut-, Plasmadrüsen- und fast aller »idiopathischen« Erkrankungen):

1. Salzarme, fleischarme, vorwiegend laktovegetabilische Kost (Fruchtreis usw.) namentlich in den besonders gefährdeten ersten Monaten der Gravidität. — Kohlehydratkur bei Glykämie.

2. Förderung der Elimination der parenteral abgeschiedenen Trophoplasmakolloide durch diaphoretische Behandlung (Heißluftbad), Diuretika und Anregung der Kolostrumproduktion (der Gewinn durch das Auspumpen toxischen Kolostrums überwiegt weit den Verlust an Nährstoffen).

3. Konsolidierung der Membrankolloide durch Ca-Zufuhr ($CaCl_2$ 6 g, Syr. 20 g, Aqua 100 g Tagesdosis).

4. Einschränkung der Hydratationseffekte der Kolloide durch Einführnng konkurrierender Ionen ($MgSO_4$-Injektionen, 25%ig, 10 ccm).

5. Injektionen von Schwangeren-, Nichtschwangeren- oder Pferdeblutserum zur Förderung des Abbaues der im Übermaß zugeführten Trophoplasmaeiweißkörper.

6. Aderlaß bis zu $^1/_4$ der Blutmenge mit nachfolgender Infusion mit Sauerstoff gesättigter Lockescher Lösung bei einem H'-Ionengehalt von mindestens 10^{-6} (mehrere Tage steril aufbewahrt).

7. Wegen der Dispersitätserhöhung der Kolloide durch Jodkali ist in Fällen drohender Ausflockung eine Infusion mit Kaliumjodid 6 g + 3 g Natriumchlorid auf 1000 Wasser (Persson), Sauerstoff gesättigt in entsprechender H'-Ionenkonzentration indiziert. —

Im vorstehenden wurde versucht, die exzessiven bis auf das Vierfache des Normalwertes anschwellenden Grade der Cholesterinämie der eklamptischen und eklampsoiden Graviden genetisch aufzuhellen. Die von McNee (Deutsche med. Wochenschrift 1913/1921) an 4 Abortusfällen vorgenommene Gallenanalyse — leider fehlen Angaben über die Ursache des Abortus — bestätigt die Blutbefunde. Für die Mittelwerte ergeben Bacmeister-Havers (Deutsche med. Wochenschrift 1914/1918) Gallenfistelversuche an trächtigen Hündinnen aufklärende Vergleichswerte. Bis zur 7. Woche trat unter normalen Fütterungsverhältnissen keine besondere Erhöhung des Cholesterinspiegels ein, dann erfolgte eine geringgradige Abnahme, welche durch keinerlei Fütterungsregime zu kompensieren war. Nach dem Wurfe (11. Woche) und der Wegnahme der Jungen stieg der Spiegel rasch in die Höhe, um dann eine Woche p. p. abzusinken. Diesem Versuche sind die Folgeerscheinungen der Blasenmoleexstirpation an die Seite zu stellen. Santi (Gynäkologisches Zentralblatt 1910, S. 743) berichtet, daß nach der Entfernung einer 1 kg schweren Blasenmole die bis dahin nicht tastbar vergrößerten beiden Ovarien zu kindskopfgroßen knolligen Tumoren anschwollen — sie wurden überflüssigerweise exstirpiert — und alle atretischen Follikel in voller Reviviszenz aufwiesen. Die Ovarien waren von kleineren und größeren Zysten durchsetzt. In anderen Fällen werden fliegende Hitzen, volle Desorientiertheit und delirante Zustände beobachtet. In dritter Linie kommen die Folgeerscheinungen der Exstirpation größerer Primärtumoren von Melanosarkomen und Chorionepitheliomen in Vergleich, nach welchen die bis dahin latenten Metastasen so üppig ausschießen, daß die Operation einem kurzbefristeten Todesurteil gleichkommt. Diese Fälle haben das Gemeinsame, daß ein besonders reaktionsfähiges System den Stoffwechsel auf eine gewisse Höhe gebracht bzw. erhalten hat; die Aufnahmestätten sind auf hohe Beanspruchung eingestellt. Die plötzliche, unvermittelte Ausschaltung des führenden Faktors hat — analog wie beim Ausbleiben des Hauptkunden eines Geschäfts — zur Folge, daß bis dahin subordinierte Formationen sich in den Überschuß der Nutzstoffe teilen, bis sich infolge der nun

mangelnden führenden Beanspruchung der Aufnahmestätten des Stoffverkehrs das Konzentrationsgefälle allmählich verflacht — abgesehen von jenen Metastasen, welche mit größerer Umsatzgeschwindigkeit arbeiten als die Gewebszellen und diese daher benachteiligen. Für die Entspannung des Cholesterinstoffwechsels kommen nach dem Wegfall der Föten die Leber, die Nebennieren, die Corpora lutea und die atretischen Follikel, die Internazellen, der gesamte retikuloendotheliale Apparat, die Milch- und Speicheldrüsen, sowie die Nieren in Betracht. Diese Ausscheidungsorgane bewältigen nach ihrer Reaktionsfähigkeit und Umsatzgeschwindigkeit den Überschuß. Bis zur Geburt konnten sie mit dem maternen fötalen Konzentrationsgefälle, der hohen Umsatzgeschwindigkeit der Plazenta, nicht konkurieren, weshalb sie ebenso wie jene unter günstigeren Stoffwechselbedingungen stehenden malignen Metastasen in der Zeiteinheit je nach ihrer Reaktionsfähigkeit nur einen relativ geringen Teil der zirkulierenden Stoffe an sich rissen. Nach dem Wegfalle des plazentaren Stromgebietes kommen die Nebensysteme unter günstigere Stoffwechselbedingungen und treten nun miteinander in Konkurrenz, ohne jedoch das steile enteromatern-fötale Konzentrationsgefälle an den Aufnahmestellen erhalten zu können. Die bei Gallenfistelhunden zu beobachtende präpartale Senkung des Cholesterinspiegels ist wahrscheinlich eine Erschöpfungs-, eine Aufbrauchserscheinung der hochgradig beanspruchten Leber, welche symbat mit den Erscheinungen an der Plazenta erfolgt, welche nach Genese und Funktion so viele Analogien mit der Lebertätigkeit aufweist. Diese Abbauerscheinungen bilden durch die Belastung des Kreislaufs mit autolytischen Produkten ein den Eintritt der Geburt veranlassendes Moment. Post partum erholt sich die Leber in ebenso kurzer Zeit, ebenso wie die Nieren der Eklamptischen, welche die Oligurie und Anurie, die Chlor- und Natriumretention der letzten Wochen mit einer förmlichen Harnflut, mit literweiser Entleerung kompensieren. Die Gallenfistelversuche sind auch deshalb von Interesse, weil sie es wahrscheinlich machen, daß die Abfuhr der vom Darmepithel — ganz nach Art des Zottenepithels der Plazenta oder der Dottersackzotten der oviparen Formen resorbierten Cholesterinfettsäureester nicht auf dem Blutwege, sondern durch die Lymphwege, mit Umgehung der Leber in den Kreislauf gelangen — denn die Leber würde bei Abfuhr durch die Vena portae sicherlich einen größeren Teil der Lipoide abfangen.

Die klinische Bedeutung der Gallenfistelversuche liegt in der Anschaulichkeit, mit welcher die Dringlichkeit der Entlastung der Leber von der Cholesterinentspannung vor Augen geführt wird. Ist es bei

funktionsminderwertigen Mammae nicht möglich, Kolostrum und Reifmilch in angemessener Menge zu erhalten, dann muß unter peinlicher Regelung der Darmtätigkeit die Speichel-, Haut- und Nierensekretion besonders angeregt werden. Für Töchter eklamptischer Mütter bedeutet diese Situation eine besondere Funktionsprobe der qualitativen und quantitativen Leistungsfähigkeit der Leber. Bei Verdacht auf eine Alteration der Lebertätigkeit, ist daher die auch aus anderen Gründen indizierte frühzeitige Kolostrumentnahme, die Ingangsetzung der Tätigkeit der Brustdrüsen besonders dringlich (vgl. die vorläufigen Ausführungen über die Entstehung und Behandlung der Eklampsie, Münchner med. Wochenschrift 1921, Nr. 30). Der Entzug an Nährmaterialien wird durch die Förderung des mütterlichen Organismus reichlich aufgewogen. Die Lipoidquote der Ernährung ist stets aufs strengste zu regeln.

Nachtrag zur Arbeit:

Weitere Erfahrungen über Digitalis

von

Priv.-Doz. Dr. **G. Joachimoglu,**
Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin

(erschienen in Band 91, Seite 156).

Inzwischen haben wir die im Teil A erwähnten Tinkturen 2 Jahre nach ihrer Herstellung ausgewertet. Die im Keller aufbewahrte Tinktur zeigte einen Wert von 125 F.D. und die bei Zimmertemperatur aufbewahrte einen Wert von 100 F.D. pro Gramm Tinktur. Es geht daraus hervor, daß die bei niedriger Temperatur gehaltene Tinktur noch nach 2 Jahren brauchbar ist, da sie nur eine geringe Abnahme ihrer Wirksamkeit zeigt.

Leipzig, im März 1922.

Vom 18.—24. September 1922 findet in Leipzig die Hundertjahrfeier der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte statt.

Vorträge für die Abteilung »Pharmakologie« werden möglichst bald, spätestens bis Ende Juni, an den Unterzeichneten erbeten.

Führer,
Pharmakologisches Institut,
Liebigstraße 10.

XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum. II.[1])

Die Beeinflussung des narkotisierten oder morphinisierten Atemzentrums durch Lobelin und zwei weitere Lobelia-alkaloide. Beobachtungen über die Kreislaufwirkung des Lobelins.

Von

Hermann Wieland und **Rudolf Mayer.**

(Mit 3 Kurven im Text.)

In einer früheren Arbeit (1) war gezeigt worden, daß ein aus dem Kraut der Lobelia inflata dargestelltes krystallisiertes Alkaloid, Lobelin (2), in ausgesprochener Weise das Atemzentrum erregt, wie es für amorphe Präparate aus dieser Pflanze schon lange bekannt war. Bei diesen Untersuchungen war vor allem eines aufgefallen, daß nämlich das krystallisierte Lobelin eine Reihe von Wirkungen nicht zeigt, die bisher als charakteristische Lobelinwirkungen angesehen wurden, wie die Erregung des Brechzentrums, Reizung und Lähmung parasympathischer Nervenendigungen, und es wurde die Vermutung ausgesprochen, daß diese Nebenwirkungen durch die Anwesenheit anderer Alkaloide in den unreinen Präparaten ausgelöst würden. Nun sind bei der chemischen Durchforschung des Alkaloidgemisches aus dem Lobelienkraut noch mehrere andere Alkaloide in krystallisierter Form erhalten worden, und es erschien von Interesse, die pharmakologischen Wirkungen auch dieser Stoffe kennen zu lernen. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns im wesentlichen darauf beschränkt, die Beeinflussung der Atmung durch diese Neben-

1) I. Mitteilung: Dieses Archiv 1915, Bd. 79, S. 95.

alkaloide zu untersuchen; soweit es unsere Versuchsanordnung zuließ, wurden gleichzeitig die Veränderungen des Kreislaufes beobachtet.

Das Lobelin wurde wiederum in den Kreis unserer Untersuchungen einbezogen, teils um einige Lücken aus der früheren Untersuchungsreihe auszufüllen, vor allem aber, um ein Maß für die Wirkungsstärke der Nebenalkaloide zu erhalten.

Diese vorbereitenden Untersuchungen haben zu einigen Ergebnissen von mehr allgemeiner Bedeutung für unsere Kenntnis von der Physiologie und Pharmakologie des Atemzentrums geführt und werden deshalb verhältnismäßig ausführlich mitgeteilt.

Die chemische Untersuchung der von uns geprüften Alkaloide hat bis jetzt folgendes ergeben:

Lobelin, $C_{23}H_{29}O_2N$ ist eine einsäurige Base vom Schmelzpunkt 130—131°. Beim Erhitzen mit Wasser spaltet es Azetophenon ab; durch diese Reaktion unterscheidet sich Lobelin von allen bisher bekanten Alkaloiden. Von den Salzen ist das Chlorhydrat (F.-P. 182°) am besten wasserlöslich.

Lobelidin, $C_{20}H_{25}O_2N$ unterscheidet sich von Lobelin durch den Komplex C_3H_4 und spaltet, ebenso wie dieses, beim Erhitzen Azetophenon ab. (F.-P. 106°.) Lobelidinchlorhydrat (F.-P. 165°) ist in Wasser leichter löslich als das entsprechende Lobelinsalz.

Das dritte von uns geprüfte Alkaloid wird gegenwärtig chemisch untersucht; es soll einstweilen als »Base B« bezeichnet werden. Zusammensetzung $C_{22}H_{27}O_2N_{(?)}$; F.-P. der freien Base 99°, des Chlorhydrats 188°.

Von diesen Alkaloiden standen uns kleine Mengen in Form ihrer salzsauren Salze zur Verfügung. Zu den Untersuchungen wurden jeweils frisch mit destilliertem Wasser — wenn nötig unter leichtem Erwärmen — bereitete Lösungen (0,1—0,4%) verwendet. Bei längerer Aufbewahrung von Lobelin- und Lobelidinlösungen in gewöhnlichem Glas oder bei Verwendung von Ringerlösung zur Herstellung der Lösungen treten als Zeichen eingetretener Zersetzung Gelbfärbung und der angenehme Geruch nach Azetophenon auf. Eine wesentliche Beeinträchtigung der Wirkung war übrigens bei 8 Tage lang aufbewahrten Lösungen dieser beiden Alkaloide in Ringer im Tierversuch nicht zu erkennen.

Das Hauptaugenmerk richteten wir, wie oben erwähnt, auf die Veränderungen, die der Erregungszustand des Atemzentrums unter der Einwirkung der Lobeliaalkaloide erleidet. Das beste Maß zur Beurteilung des Zustandes des Atemzentrums gibt entweder die

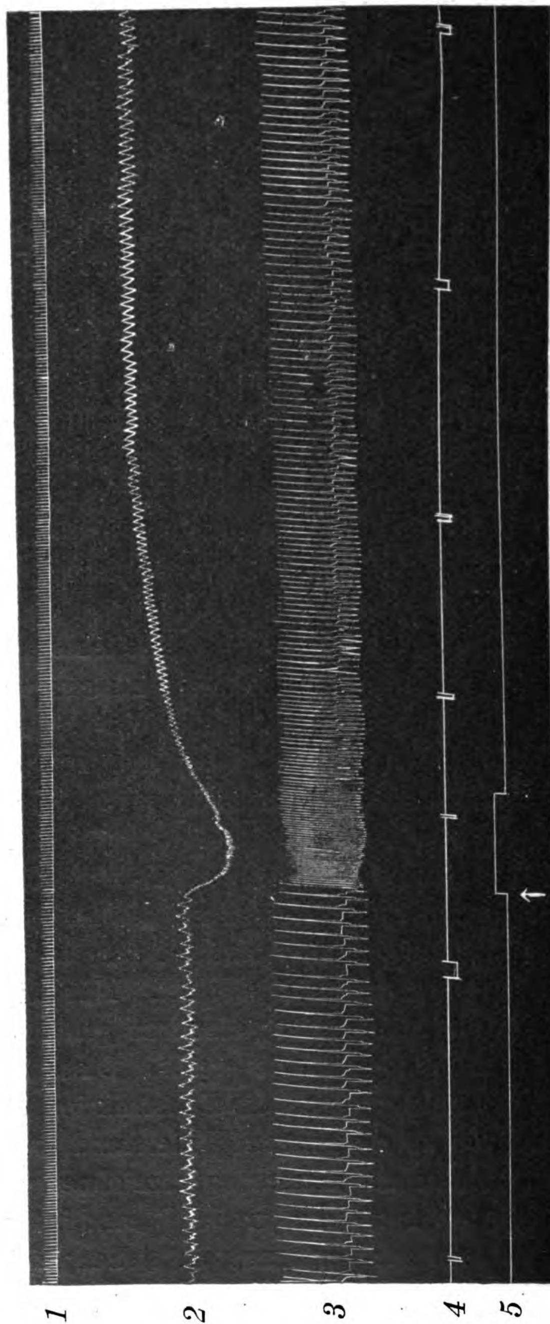
Reaktion auf Vermehrung der Kohlensäurespannung in der Einatmungsluft (Loewy 3) oder der Betrag der CO_2-Spannung des arteriellen Blutes, bzw. der Alveolarluft bei Apnöe, die Höhe der Reizschwelle für das Atemzentrum (Wieland 4). Größere Reihenuntersuchungen lassen sich aber nach einer dieser beiden Versuchsanordnungen nur dann durchführen, wenn man über eine bequeme Methode zur Bestimmung der Kohlensäure verfügt, wie sie das Gasinterferometer darstellt. In Ermangelung eines solchen Apparates haben wir uns einer anderen Methode zugewendet und das Atemvolumen gemessen, um damit einen Maßstab für den Erregungszustand des Atemzentrums zu gewinnen.

Es ist nicht richtig, wie dies noch oft geschieht, die Atmungsfrequenz als einen solchen Maßstab anzusehen. Es kann nämlich bekanntermaßen trotz erheblicher Zunahme der Zahl der Atemzüge das Volumen infolge oberflächlicherer Atmung gleich bleiben oder sogar abnehmen, während unter Umständen trotz Frequenzverminderung eine Vertiefung der einzelnen Atemzüge und dadurch eine Steigerung des Minutenvolumens auftritt. Von wesentlicher Bedeutung für den Organismus ist allein die mehr oder minder gute Durchlüftung, d. h. die Größe des Atemvolumens in der Zeiteinheit. Auch aus den mehr oder weniger großen Ausschlägen des mit einer Mareyschen Kapsel verbundenen Schreibhebels läßt sich nicht auf eine Veränderung des Atemvolumens schließen, weil bei dieser Vorrichtung die Volumschreibung durch Druckunterschiede in verwickelter Weise beeinflußt wird.

Während die Versuchsanordnung von Dreser-Jacobj zwar genaue, aber keine fortlaufenden Messungen des Atemvolumens gestattet, wird dies möglich, wenn man eine Gasuhr in den Aus- oder besser Einatmungsweg der Atemluft schaltet. Nun bietet die gewöhnliche Gasmeßuhr für kleine Tiere einen zu großen Widerstand, so daß auch sie keine genauen Werte ergibt. Diese Schwierigkeit hat Gildemeister (5) beseitigt durch die Konstruktion einer kleinen Gasuhr aus Zelluloid von sehr geringem Widerstand, bei der außerdem jede Umdrehung elektromagnetisch aufgezeichnet werden kann. Herr Prof. Gildemeister hatte die große Freundlichkeit, uns für diese Versuche eine solche zur Verfügung zu stellen; außerdem sind wir ihm auch für die Überlassung der von ihm angegebenen Zelluloid-Schwimmerventile zu großem Danke verpflichtet.

Die in einem Wasserbade bis zu einer bestimmten Höhe befestigte Atmungsgasuhr verursacht durch ihren äußerst geringen Widerstand keinerlei Behinderung der Atmung des Tieres. Durch die bei jedem Versuche

erforderliche Neufüllung des Wasserbades können geringe Differenzen in der Kapazität der Uhr eintreten, die uns veranlaßten, in der Regel nach



Kurve 1. Versuch 19. Bei ↑ intravenöse Injektion von 0,5 mg Lobelin. *1* = Zeit in Sekunden, *2* = Blutdruck, *3* = Atemfrequenz, *4* = Atemvolumen (1 Intervall = 268,8 ccm), *5* = Signalschreiber.

jedem Versuch eine Aichung der Uhr mit einer größeren Gasuhr (Isaria-Zählerwerke) vorzunehmen. Dabei fanden wir, daß jede Umdrehung der Zelluloidgasuhr einem Volumen von 261,8—285,7 ccm Luft entsprach.

Die Versuche wurden an Kaninchen im Gewicht von 2000—3000 g, meist 2400—2600 g, ausgeführt, die vorher durch per os verabfolgtes Urethan, in einem Falle durch subkutane Urethaninjektion in der Menge von 1,0—1,5 g auf 1 kg Tier narkotisiert waren.

Die Anordnung der Atmungsversuche war folgende: eine in die Trachea eingeführte T-förmige Kanüle wurde einerseits mit der Atmungsgasuhr verbunden (Einatmung). Zwischen Gasuhr und Tier befand sich eine große Flasche zur Abschwächung der Atemstöße und ein Gildemeistersches Ventil. Die andere Seite der Trachealkanüle führte durch ein Chlorkalziumrohr zum Ausatmungsventil; eine Abzweigung des Ausatmungsschlauches war mit einer Mareyschen Kapsel verbunden zur Aufzeichnung der Atemfrequenz. Der Carotisblutdruck wurde in der üblichen Weise mittels Hg-Manometers aufgezeichnet.

Die Einverleibung der Gifte erfolgte jeweils in die Jugularvene. Bei Versuchen über die Beeinflussung der Atmung durch Gifte, namentlich an morphinvergifteten Tieren, können schon die geringsten äußeren Reize zu einer Atmungserregung und dadurch zu Irrtümern führen. Einen derartigen Reiz stellen schon die Manipulationen an der Jugulariskanüle während der Injektion dar, wovon wir uns verschiedentlich überzeugen konnten. Um diesen Mißstand zu vermeiden, verbanden wir die Jugulariskanüle mit einer mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Bürette durch einen dünnen Schlauch, in den die Einspritzung erfolgte, so daß die einströmende Kochsalzlösung die Alkaloidlösung mitspülte. Die Flüssigkeitsmenge bei jeder Einspritzung betrug insgesamt $1^1/_2$—$2^1/_2$ ccm.

In mehreren Versuchen überzeugten wir uns durch Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (2—3 ccm) oder Wasser, daß die Einspritzung an sich Atmung und Kreislauf nicht beeinflußte.

Kurve 1 gibt einen Ausschnitt aus einem Versuch. Dieser Kurve ist ohne weiteres zu entnehmen, wie die einzelnen Daten eines Versuchs, Atemfrequenz und -volumen, Blutdruck und unter Umständen auch die Pulsfrequenz gewonnen werden. Die einzelnen Versuche werden der Raumersparnis und der Übersichtlichkeit halber nicht ausführlich mitgeteilt; ihre Ergebnisse sind im folgenden nach besonderen Gesichtspunkten zusammengestellt.

I. Wirkung des Lobelins bei wiederholter Einspritzung.

Ein Vergleich der verschiedenen Lobeliaalkaloide an einem Tier hat zur Voraussetzung, daß dieselbe Dosis eines Stoffes, mehrmals eingespritzt, stets etwa dieselbe Wirkung auf die Atmung hat, und daß diese Funktion auch durch die Behandlung des Tieres mit einem anderen Alkaloid dieser Gruppe nicht verändert wird. Zur Entscheidung dieses Punktes wurde in verschiedenen Versuchen eine bestimmte Menge Lobelin injiziert, und diese Dosis, nachdem die Wirkung abgeklungen war, 1—2mal wiederholt. Über das Ergebnis dieser Versuche gibt folgende Tabelle Aufschluß.

Wirkung des Lobelins bei wiederholter Einspritzung.

Versuchs-Nr.	Injektion Nr.	Lobelin in mg	Zeit	Atem-frequenz	Atem-volumen in ccm	Vermehrung des Atemvolumens in %
7			2h 15′	44	414	
	1	0,5	2h 16′			
			2h 17′	99	670	62
			2h 56′	44	440	
	2	0,5	2h 57′ 30″			
			2h 58′ 30″	82	754	71
			3h 32′	44	468	
	3	0,5	3h 33′ 30″			
			3h 34′ 30″	84	644	38
9			11h 36′	38	592	
	1	0,5	11h 38′			
			11h 38′ 15″	44	829	40
			11h 50′	36	637	
	2	0,5	11h 52′			
			11h 53′	42	917	44

Während in Versuch 9 die Wirkung beider Injektionen völlig gleich ist, besteht in Versuch 7 zwischen erster und zweiter Einspritzung einerseits und der dritten andererseits eine ziemlich erhebliche Differenz von annähernd 24%. Die Differenz der beiden ersten Einspritzungen liegt innerhalb der Unterschiede, die durch die Methode bedingt sind. An der geringeren Wirkung der dritten Injektion ist hauptsächlich die erheblich geringere Einspritzungsgeschwindigkeit von 24 Sekunden gegenüber 18 Sekunden der ersten und zweiten Injektion schuld. Außer den hier angeführten Versuchen ergaben mehrere andere mit höheren Dosen etwa dieselben Wirkungsstärken bei wiederholten Gaben. Dasselbe Ergebnis hatten wir in Versuchen mit den anderen atmungserregenden Alkaloiden. Ferner zeigte sich in zahlreichen Versuchen, daß sich die verschiedenen Alkaloide der Lobelia auch gegenseitig nicht beeinflussen, wenn die Einspritzung des zweiten Alkaloids zu einer Zeit vorgenommen wird, wo die Wirkung des ersten sicher abgeklungen ist, vorausgesetzt, daß sich der Allgemeinzustand des Tieres in der Zwischenzeit nicht wesentlich verändert hat.

Soweit es sich bis jetzt übersehen läßt, haben demnach die Gifte dieser Gruppe keine über die unmittelbare hinausgehende Wirkung, etwa derart, daß die Empfindlichkeit des Atemzentrums

gegen einen erneuten Angriff abgestumpft oder gesteigert würde: ein Vergleich verschiedener Gaben desselben oder verschiedener Lobelia-alkaloide ist also zulässig.

II. Die Abhängigkeit der Lobelinwirkung von dem Erregbarkeitszustand des Atemzentrums.

Bei lähmenden, z. B. narkotischen Giften nehmen wir an — und diese Annahme ist durch den Versuch und die ärztliche Beobachtung vielfach bestätigt —, daß zur Erzielung eines bestimmten Grades der Beruhigung um so höhere Gaben erforderlich sind, je stärker der Erregungszustand ist. Es erhebt sich nun die Frage, die unseres Wissens bisher keine exakte Bearbeitung gefunden hat, ob umgekehrt zur Behebung eines schwereren Lähmungszustandes auch höhere Gaben eines erregenden Giftes benötigt werden. Diese Frage mußte sich mit unserer Versuchsanordnung bequem entscheiden lassen; wir haben in einer Reihe von Versuchen geprüft, ob und in welcher Weise die atmungserregende Wirkung des Lobelins beeinflußt wird, wenn man durch allmählich gesteigerte Vergiftung mit atmungslähmenden Stoffen die physiologische Erregbarkeit des Atemzentrums herabsetzt.

1. Versuche mit Urethan.

Versuch 9.

(14. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 76, 1720 g Gewicht. 10^h 15′ 1,0 g Urethan auf 1 kg per os, insgesamt 1,72 g Urethan. Eine Umdrehung der Atmungsgasuhr = 277,8 ccm.

Zeit	Urethan in g	Lobelin in mg	Atmungsfrequenz	Frequenzzunahme in %	Atmungsvolumen	Volumenzunahme in %	Spezifisches Atemvolumen (Volum des einzelnen Atemzuges) in ccm	Bemerkungen
h 15′	1,0	—	—	—	—	—	—	vor der Operation per os
h 36′	—	—	38	—	592	—	15,6	—
h 38′	—	0,5	44	16	829	40	17,8	—
h 05′	—	—	38	—	592	—	15,6	—
h 06′	—	1,0	78	105	1657	180	21,3	—
h 20′	—	—	38	—	580	—	—	—
h 26′	0,75	—	—	—	—	—	—	intravenös

Zeit	Urethan in g	Lobelin in mg	Atmungs-frequenz	Frequenz-zunahme in %	Atmungs-volumen	Volumen-zunahme in %	Spezifisches Atemvolumen (Volum des einzelnen Atemzuges) in ccm	Bemerkungen
12h 40′	—	—	36	—	594	—	16,5	Blutdruck unverändert
12h 41′	—	0,5	36	0	593	0	16,5	—
12h 54′	—	—	38	—	594	—	15,6	—
12h 55′	—	1,0	60	58	962	62	16,3	—
2h 30′	—	—	38	—	585	—	—	—
2h 35′ bis 2h 48′	1,0	—	—	—	—	—	—	intravenös
3h 00′	—	—	35	—	552	—	15,7	Blutdruck unverändert
3h 01′	—	0,5	37	6	637	15	17,2	—
3h 15′	—	—	38	—	637	—	16,8	—
3h 17′	—	1,0	78	105	1184	86	15,2	—
3h 18′	—	—	50	—	917	—	18,4	—
4h 07′	—	—	34	—	632	—	—	—
4h 10′	1,0	—	—	—	—	—	—	intravenös
4h 14′	—	—	36	—	521	—	14,5	Blutdruck unverändert
4h 15′	—	0,5	36	0	590	14	16,4	—
4h 22′	—	—	44	—	610	—	13,9	—
4h 23′	—	1,0	44	0	703	15	16,0	—

Schon durch die erste Urethangabe wird das Atemvolumen gegenüber der Norm[1]) um 32% verringert; die weiteren Gaben bringen keine erkennbaren Verminderungen. Trotzdem wird das Atemzentrum beeinflußt: Je stärker das Tier vergiftet ist, um so schwerer gelingt es, die Atmung durch Lobelin zu erregen. Während zu Beginn schon die geringe Dosis von 0,5 mg Lobelin eine erhebliche Wirkung hervorruft, ist gegen Ende die doppelte Menge beinahe wirkungslos. Es wird also durch Urethan nicht nur, wie in einer früheren Arbeit (4) an Tauben gezeigt worden war, die Erregbarkeit des Atemzentrums gegen seinen physiologischen Reiz, die Kohlensäure, herabgesetzt, sondern auch gegen einen körperfremden erregenden Stoff, das Lobelin.

1) In drei länger dauernden Versuchen bei nicht narkotisierten Kaninchen mit Maske fanden wir als normales Atemvolumen im Mittel 886 ccm pro Minute.

In völlig analoger Weise verliefen noch einige andere Versuche zur gleichen Fragestellung, so daß auf ihre Wiedergabe verzichtet werden kann.

2. Versuche mit Chloralhydrat.

Versuch 5.

(2. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 9, 2700 g Gewicht. 10^h 00′ 1,2 g Urethan auf 1 kg per os, insgesamt 3,24 g Urethan. Sehr leichte Narkose.

Zeit	Atemlähmung durch	Lobelin in mg	Atem-frequenz	Frequenz-zunahme in %	Atem-volumen	Volumen-zunahme in %	Spezi-fisches Atem-volumen in ccm	Bemerkungen
10^h 40′	Urethan 3,24 g per os	—	—	—	—	—	—	—
2^h 28′	—	—	40	—	490	—	11,3	—
2^h 29′	—	0,25	42	5	571	17	13,6	—
2^h 56′	—	—	40	—	473	—	11,8	—
2^h 57′	—	1,0	46	15	764	62	16,6	—
3^h 19′ bis 3^h 36′	Chloralhydrat 0,3 g intravenös	—	—	—	—	—	—	—
3^h 50′	—	—	34	—	381	—	11,8	Atemvolumenabnahme 25%, Blutdrucksenkung 30%
3^h 51′	—	0,25	34	0	381	0	11,8	—
4^h 08′	—	—	41	—	443	—	10,8	—
4^h 09′	—	0,5	42	2	473	7	11,3	—
5^h 19′	—	—	34	—	369	—	10,9	—
5^h 20′	—	1,0	36	6	390	6	10,9	—
5^h 01′	—	—	33	—	321	—	9,7	—
5^h 03′	—	2,0	40	21	444	38	11,1	—
5^h 29′	—	—	30	—	363	—	12,1	—
5^h 30′	—	4,0	36	20	444	22	12,3	—
5^h 45′ bis 6^h 11′	Chloralhydrat 0,6 g intravenös	—	—	—	—	—	—	—
6^h 19′	—	—	26	—	161	—	6,2	—
6^h 20′	—	2,0	30	16	178	11	5,9	—
6^h 41′	—	—	28	—	210	—	7,5	—
6^h 42′	—	4,0	38	36	320	52	8,4	—

Ebenso wie bei der Urethanvergiftung sind also auch bei der mit Chloralhydrat um so größere Dosen zur Erreichung gleicher Atemwirkung erforderlich, je stärker das Atemzentrum vergiftet, und das Atemvolumen vermindert ist.

3. Versuche mit Urethan und Morphin.

Ein schwerer Lähmungszustand des Atemzentrums läßt sich nach dem Vorgang von Herbert Wolff (12) dadurch erzielen, daß man Urethan mit Morphin kombiniert. Die gradweise Vertiefung der Atmungslähmung kann man durch allmähliches Zuführen von Morphin nicht erreichen. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die durch Morphin erzeugte Atmungsstörung durch Lobelin besonders gut beeinflußt wird, wie z. B. aus folgendem Versuch hervorgeht.

Versuch 19.

(14. VII. 1921.)

Kaninchen Nr. 73, 2000 g Gewicht. 1,5 g Urethan auf 1 kg per os, insgesamt 3,0 g Urethan. Eine Umdrehung der Atmungsgasuhr = 268,8 ccm.

Zeit	Injektion	Atemfrequenz	Atemvolumen	Volumenveränderung in %	Bemerkungen
10^h 05′	—	76	1000	—	sehr leicht erregbares Tier
10^h 07′	Morphin 40 mg intravenös	—	—	—	—
10^h 13′	—	8	82	—91	—
10^h 14′	Lobelin 0,5 mg	94	} 191	+133	—
10^h 14′ 30″	—	24			—
10^h 15′	—	16	—	—	—
10^h 16′	—	12	} 115	—	—
10^h 17′	—	12			—
10^h 18′	—	8	—	—	—

Wir haben eben gesehen, daß die Beeinflußbarkeit des Atemzentrums abhängig ist von der Intensität seiner Schädigung durch dasselbe Gift: je größer diese ist, um so mehr Lobelin ist erforderlich und umgekehrt. Es fällt aber auf, daß auch bei anscheinend gleich starker Beeinträchtigung der Atmung, gemessen an der prozentuellen Abnahme des Atemvolumens, die Ursache dieses Lähmungszustandes eine große Rolle spielt. Wenn wir Tieren entweder Urethan oder Chloralhydrat in solchen Mengen einspritzen, daß eine

bestimmte Verminderung des Atemvolumens eintritt, so wäre zu erwarten, daß dieser Zustand durch eine bestimmte Dosis Lobelin in gleicher Weise beeinflußt würde. Zahlreiche, aus mehreren Versuchen gewonnene Daten zeigen indes, daß diese Annahme nicht richtig ist. Das mit Urethan vergiftete Atemzentrum spricht auf geringe Lobelindosen prompt und kräftig an. Bei Chloralhydrat und bei etwa derselben Verminderung des Atemvolumens sind diese Dosen noch fast unwirksam, und erst größere Mengen des Alkaloids vermögen die Chloralhydratlähmung zu durchbrechen, Mengen, die bei Urethan in der Regel bereits ungünstige Wirkung ausüben. Das morphinvergiftete Atemzentrum zeichnet sich, wie bereits früher erwähnt, durch eine besondere leichte Ansprechbarkeit aus. Wie schon die geringsten akustischen und taktilen Reize für die Dauer der Einwirkung eine erhebliche Atmungserregung verursachen, so sind hier auch atmungserregende Gifte von großer Wirksamkeit. In der Morphinvergiftung beobachteten wir von allen Versuchen stets die leichteste Beeinflußbarkeit und die höchsten Volumenvermehrungen, die sich bis über 300 % beliefen. Diese leichte Beeinflußbarkeit der Morphinlähmung hat auch Pohl (6) beim N-Allylnorkodein beobachtet und sie auf andere, spezifisch chemische Weise zu erklären versucht.

Besonders klar geht diese Abhängigkeit der Lobelinwirkung von der Verschiedenheit des Lähmungszustandes aus folgenden Zahlen hervor: Im allgemeinen wurden günstige Atemwirkungen hervorgerufen bei Morphinvergiftung des Atemzentrums durch 0,25—0,5 mg Lobelin, beim Urethan durch 0,5—2,0 mg, während beim Chloralhydrat eine gute Wirkung erst bei Dosen von 1,0—4,0 mg zu verzeichnen war.

Es ist nicht möglich, im Tierexperiment Atemstörungen hervorzurufen durch Schädigungen, wie sie das pathologisch-physiologische Geschehen im Organismus hervorbringt; jedenfalls gehören diese nach den bisherigen klinischen Befunden zu einem großen Teil in die Gruppe der leichter beeinflußbaren.

III. Atemstillstand und Atmungslähmung durch Lobelin.

Bei den bisherigen Betrachtungen haben wir nur die Versuche berücksichtigt, in denen eine günstige Wirkung des Lobelins auf das Atemvolumen zum Teil verbunden mit Frequenzsteigerung aufgetreten ist. Nun finden sich auch unter diesen Versuchen einige, und zwar sind es namentlich solche mit rascher Einspritzung des Lobelins, bei denen noch während oder unmittelbar nach der Injektion die Atmung für wenige Sekunden stillsteht. Sehr viel deut-

licher wird diese Erscheinung, wenn höhere Dosen gewählt werden; dann dauert der Atemstillstand oft über 1/2 Minute an. Da diese Erscheinung unter den oben besprochenen Besonderheiten grundsätzlich gleichartig auftritt, sowohl bei dem mit Urethan und Chloralhydrat als auch besonders mit Morphin vergifteten Atemzentrum, bringen wir einen typischen Ausschnitt aus einem Versuch an einem morphinvergifteten Tier.

Versuch 4.

(31. V. 1921.)

Kaninchen Nr. 22, 2750 g Gewicht. 9h 45′ 1,5 g Urethan auf 1 kg per os, insgesamt 4,13 g Urethan. Eine Umdrehung der Atemgasuhr = 285,7 ccm.

Zeit	Lobelin in mg	Atemfrequenz	Atem-volumen	Volumen-zunahme in %	Bemerkungen
4h 05′	—	sehr unregelmäßig, nicht zählbar	210	—	2h 14′ 40 mg Morphin
4h 07′	0,5 intravenös	Atemstillstand von 10 Sekunden Dauer, dann sofort regelmäßige Atmung	—	—	—
4h 07′ 15″	—	146	646	208	—
4h 08′	—	154	530	—	—
4h 09′	—	—	464	—	—
4h 10′	—	—	424	—	—
4h 11′	—	—	364	—	die Atmung wird wieder unregelmäßig bei anhaltender Beschleunigung

Während sich nun bei geringen und mittleren Lobelindosen an den Atemstillstand sofort eine starke Vermehrung des Atemvolumens anschließt, tritt bei größeren Dosen an Stelle dieser Vermehrung eine Verminderung des Volumens, und zwar beginnt hier die Atmung häufig verlangsamt und unter verminderten Atmungsdruck, um erst allmählich wieder zum Ausgangspunkt zurückzukehren, ohne diesen zu überschreiten. Diesen Zustand möchten wir im Gegensatz zu dem »Atemstillstand« als »Atemlähmung« bezeichnen.

Zur Veranschaulichung dieser auf große Dosen Lobelin erfolgten Lähmung des Atemzentrums geben wir einen Teil eines Versuchs wieder.

Versuch 8.

(13. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 23, 2400 g Gewicht. 1,5 g Urethan auf 1 kg per os. Erhält 12^h 41′ und 3^h 12′ je 0,75 g Urethan intravenös.

Zeit	Lobelin in mg	Atemfrequenz	Atem-volumen	Volumen-abnahme in %	Volumen des einzelnen Atemzuges in ccm
4^h 11′	—	56	556	—	10
4^h 12′ bis 4^h 13′	3 mg	Atemstillstand von 4 Sekunden Dauer	—	—	—
4^h 13′	—	138	526	—	4
4^h 13′ 30″	—	108	526	—	4,9
4^h 15′	—	74	323	39	—
4^h 17′	—	68	476	—	7,0
4^h 20′	—	88	556	—	6,3

Dieser Versuch zeigt auch, wie trotz erheblicher Frequenzzunahme eine wesentliche Volumenabnahme durch Verflachung der Atmung eintritt.

In genau gleicher Weise verliefen sämtliche Versuche, bei denen größere Lobelinmengen injiziert wurden. Bei langsamer Injektion tritt an Stelle des völligen Stillstandes zu Anfang eine mehr oder minder starke Verlangsamung oder eine starke Verflachung der Atmung bei gleichzeitiger Frequenzabnahme auf, so daß infolge des verminderten Atmungsdruckes die Ausschläge des Hebels der Mareyschen Kapsel sehr klein werden.

Die Dosis, die eine solche ungünstige Wirkung ausübt, hängt wiederum mit dem Zustand des zentralen Apparates zusammen und ist, wie auch bei der Atmungserregung, sowohl von der Quantität, als auch von der Qualität des atmungslähmenden Giftes abhängig. Während zur Hervorrufung des anfänglichen Atmungsstillstandes beim Morphintier bereits 0,5 mg Lobelin, schnell injiziert, ausreichen, sind hierzu bei Urethan- und Chloralhydratvergiftung Dosen von 1,0—2,0 mg erforderlich. Wir finden hier dieselbe Erscheinung wie vorher: Ein leicht verändertes Zentralnervensystem, das durch kleine Dosen erregt wird, leidet bereits durch nur wenig höhere, während beim schwergeschädigten (Chloralhydrat) hohe Dosen erforderlich sind zur Erregung und zur Lähmung.

Es erhebt sich nun die Frage, wodurch sowohl der Atemstillstand als auch die Verminderung des Atemvolumens nach demselben

verursacht werden. Sie könnten ihren Grund in einer zentralen Lähmung der Atmung haben; es wäre aber auch daran zu denken — und einen Hinweis darauf geben die unten zu erörternden Kreislaufwirkungen des Lobelins —, daß die Atmung durch einen Krampf der Bronchialmuskulatur als Folge einer zentral oder peripher bedingten Erregung des Lungenvagus beeinträchtigt wird. Die Entscheidung darüber, wo bei der hemmenden Atmungswirkung höherer Lobelingaben der Angriffspunkt des Giftes liegt, wird durch Versuche ermöglicht, bei denen der Vagus entweder durch Atropin oder Durchschneidung ausgeschaltet wurde.

Versuch 11.
(20. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 47, 2300 g Gewicht. 1,0 g Urethan auf 1 kg per os, insgesamt 2,3 g Urethan.

Zeit	Lobelin in mg	Atemfrequenz	Atemvolumen	Volumenveränderung in %	Bemerkungen
12h 06′ 30″	—	51	581	—	—
12h 07′	0,5	—	—	—	kein Atemstillstand
12h 08′	—	66	774	+ 33	—
12h 11′	—	56	651	—	—
12h 11′ 30″	2,0	—	—	—	sehr starke Verlangsamung für 10 Sekunden
12h 12′ 30″	—	52	573	— 12	—
12h 13′	—	—	626	—	—
12h 15′	—	46	462	—	—
12h 15′ 30″ bis 12h 17′ 30″	4,0	—	—	—	12 Sekunden Atemstillstand
12h 17′	—	36	271	— 41	—
12h 43′	—	—	—	—	7,5 mg Atropin intravenös
12h 50′	—	68	638	—	—
12h 51′	0,5	—	—	—	kein Atemstillstand, sofort sehr starke Reizung
12h 52′	—	88	813	+ 27	—
12h 55′	—	80	724	—	—
12h 55′ 30″	2,0	—	—	—	kein anfänglicher Atemstillstand, keine Verlangsamung
12h 56′	—	76	770	+ 6	—
1h 02′	—	94	697	—	—
1h 03′	4,0	—	—	—	geringfügige Verlangsamung während der Injektion
1h 04′ 30″	—	74	751	+ 8	—

Aus diesem Versuch geht deutlich hervor, daß der Vagus sowohl an dem anfänglichen Atemstillstand als auch an der bei höheren Dosen sich anschließenden Lähmung in großem Maße beteiligt ist. Erst bei einer großen Dosis, die vor der Atropinisierung einen 12 Sekunden dauernden, völligen Atemstillstand verursacht, tritt nach Vagusausschaltung durch Atropin eine geringfügige Verlangsamung ein. Der Atemstillstand muß also in der Hauptsache als Folge der Bronchokonstriktion aufgefaßt werden.

Die Frage, ob die zur Bronchokonstriktion führende Vagusreizung zentralen oder peripheren Ursprungs ist, läßt sich entscheiden durch Vagusdurchschneidung; hierüber unterrichtet der folgende, gekürzt wiedergegebene Versuch.

Versuch 10.
(17. VI. 1921.)

Zeit	Lobelin in mg	Atemstillstand in Sekunden	Atemvolumenveränderung in %	Bemerkungen
11h 40′	0,5	0	+ 59	—
12h 06′	2,0	6	Verminderung	—
12h 28′	—	—	—	Vagus beiderseits durchschnitten
12h 30′	0,5	0	+ 40	—
12h 50′	4,0	geringe Verlangsamung	+ 59	—

Die Resultate sind also hier völlig gleich denen beim atropinisierten Tier: Bei geringen Gaben fehlt der vor der Vagusdurchschneidung auftretende Atemstillstand überhaupt. Erst bei sehr hohen Dosen tritt eine mäßige Verlangsamung auf, die bei der größten eingespritzten Lobelinmenge von 8,0 mg in einem anderen Versuch immerhin sehr ausgesprochen ist.

Nach den Ergebnissen dieses und anderer Versuche tritt nach hohen Lobelindosen, auch wenn der Vagus ausgeschaltet ist, eine Verlangsamung der Atmung und eine Verminderung des Atemvolumens auf, die wohl auf eine Lähmung des Atemzentrums bezogen werden kann. Diese Lähmung ist allerdings weniger ausgesprochen bei Ausschaltung des Vagus, so daß möglicherweise beim unversehrten Tier auch auf reflektorischem Wege eine Lähmung der Atembewegungen und damit eine Herabsetzung des Minutenvolumens zustande kommen kann. Der anfängliche Atemstillstand ist mit Sicherheit auf eine Erregung des Vaguszentrums zurückzuführen.

Wir finden demnach für das krystallisierte Lobelin eine andere Wirkung auf den Bronchialmuskel, als sie von Dreser (7) für sein Präparat nachgewiesen war. Immerhin bestände die Möglichkeit, daß unser Lobelin neben oder nach der zentral bedingten Verengerung auch eine Erweiterung der Bronchien durch periphere Lähmung der Vagusendigungen hervorbringen könnte.

Daß eine solche Wirkung nicht vorhanden ist, zeigten einmal Versuche, bei denen wir unter Aufzeichnung von Atemzügen und Atemvolumen den peripheren Vagusstumpf faradisch gereizt haben. Dabei ergab sich in mehreren Versuchen, daß vor und nach Einspritzung größerer Lobelinmengen (6—8 mg in mehreren Einzelgaben) in gleicher Weise ein durch Bronchokonstriktion bedingter Atemstillstand eintritt.

Der zweite Weg zur Feststellung einer atropinähnlichen Wirkung auf die Vagusendigungen im Bronchialmuskel ist die Untersuchung der Lobelinwirkung auf den isolierten Rinderbronchialmuskel in der Trendelenburgschen (8) Anordnung. Wir hielten uns bei diesen Versuchen an die von Trendelenburg gegebenen Anweisungen, so daß wir bezüglich der Technik auf das Original verweisen. Es stellte sich heraus, daß dieses Präparat im frischen Zustand recht empfindlich ist und auch einigermaßen quantitative Vergleiche zuläßt. Der Muskelstreifen wurde jeweils mit Pilokarpin geaicht, d. h. es wurde die Pilokarpinkonzentration festgestellt, die gerade eine deutliche Kontraktion des Präparates veranlaßte. Bei frischen Muskeln lag dieselbe meist bei 1 : 500 000, fiel jedoch nach 1 tägiger Aufbewahrung des Materials bei + 4° auf 1 : 100 000—1 : 37 500. Die weitere Ausführung geschah in der Weise, daß stets die gleiche, durch Vorversuch festgestellte, wirksame Pilokarpinmenge mit steigenden Lobelinkonzentrationen gemischt zu der Ringerlösung des Präparates zugespritzt wurde.

Versuche 37—44.

(12.—14. V. 1921.)

Eine Pilokarpinkonzentration von 1 : 500 000 in der Ringerlösung ruft prompt deutliche Tonuszunahme hervor. Diese Pilokarpinkonzentration, gemischt mit Lobelin 1 : 200 000, 1 : 100 000, 1 : 50 000, 1 : 25 000, 1 : 20 000 ergibt stets sofortige und dauernde Tonuszunahme; erst bei Lobelin 1 : 10 000 tritt eine Erschlaffung des Muskels ein.

Wiederholungen der Versuche hatten genau dasselbe Ergebnis.

Da möglicherweise durch die gleichzeitige Pilokarpineinspritzung die Lobelinwirkung gehemmt werden könnte, wurden die gleichen

Versuche mit Lobelin allein wiederholt. Auch hier ergab erst eine Konzentration von 1 : 15000 und 1 : 10000 deutliche Erschlaffung.

In der gleichen Versuchsanordnung (mit Pilokarpin) hatte Atropin bereits in einer Konzentration von $1:3\cdot10^6$ deutlich hemmende Wirkung. Bei den hohen Lobelinkonzentrationen in unserem Falle handelt es sich vermutlich nicht um eine Wirkung auf die Nervenendigungen, sondern um eine unspezifische Muskelwirkung; für die therapeutische Anwendung des Lobelins dürfte sie überhaupt nicht in Betracht kommen.

Die Atmungswirkung des Lobelins setzt sich demnach zusammen aus einer Erregung des Atemzentrums, die bei hohen Dosen einer Lähmung Platz macht, ferner einer Bronchokonstriktion, hervorgerufen durch eine Reizung der Vagusursprünge, die ebenfalls nur bei hohen Dosen, bzw. bei rascher Injektion in Erscheinung tritt.

IV. Base B und Lobelidin.

Zur Prüfung der Atmungswirkung der beiden anderen Alkaloide wurde zunächst mit wirksamen Dosen Lobelin der Grad der Ansprechbarkeit des Atemzentrums bestimmt; nachdem die Wirkung abgeklungen war, wurden gleiche Mengen des zu untersuchenden Alkaloids injiziert. Bei stetem Steigern der Lobelindosen und des zu prüfenden Stoffes gelingt es, bei Wiederholung und unter sonst gleichen Bedingungen (Narkose, Einspritzungsgeschwindigkeit) ein gutes Maß über die Intensität der Atmungswirkung der einzelnen Lobeliaalkaloide zu erhalten.

Dabei zeigten sowohl Base B als auch Lobelidin in zahlreichen Versuchen deutliche Reizwirkung auf das Atemzentrum.

Versuch 20: Base B.

(19. VII. 1921.)

Kaninchen von 2900 g Gewicht. Urethan 1,0 g auf 1 kg subkutan. Morphin 40 mg intravenös. Eine Umdrehung der Atmungsgasuhr = 272,5 ccm.

Zeit	Lobelin in mg	Base B in mg	Atemfrequenz	Frequenzzunahme in %	Atemvolumen	Volumenzunahme in %	Spezifisches Atemvolumen in ccm
12h 03′	—	—	8	—	207	—	26
12h 05′	0,5	—	—	—	—	—	—
12h 06′	—	—	14	75	363	75	26
12h 13′	—	—	8	—	232	—	29
12h 14′ 30″	—	0,5	—	—	—	—	—
12h 15′ 30″	—	—	12	50	342	47	29

Zeit	Lobelin in mg	Base B in mg	Atem-frequenz	Frequenz-zunahme in %	Atem-volumen	Volumen-zunahme in %	Spezifisches Atemvolumen in ccm
12h 26′	—	—	8	—	278	—	34,5
12h 27′	—	1,0	—	—	—	—	—
12h 28′	—	—	12	50	391	36	32.6
12h 35′	—	—	8	—	251	—	31,4
12h 36′ 30″	1,0	—	—	—	—	—	—
12h 38′	—	—	15	88	448	79	29,9

Versuch 16: Lobelidin.

(7. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 71, 2400 g Gewicht. 1,0 g Urethan auf 1 kg per os. 3h 00′ Chloralhydrat 0,5 g intravenös. Eine Umdrehung der Atmungsgasuhr = 269 ccm.

Zeit	Lobelin in mg	Lobelidin in mg	Atem-frequenz	Frequenz-zunahme in %	Atem-volumen	Volumen-zunahme in %	Spezifisches Atem-volumen in ccm
3h 30′	—	—	41	—	406	—	9,9
3h 31′	0,5	—	—	—	—	—	—
3h 31′ 30″	—	—	55	34	589	46	10,7
3h 39′	—	—	46	—	496	—	10,8
3h 39′ 30″	—	0,5	—	—	—	—	—
3h 40′	—	—	58	25	577	16	10,0
3h 49′	—	—	48	—	531	—	11,1
3h 50′	1,0	—	—	—	—	—	—
3h 51′	—	—	56	16	721	36	12,9
4h 01′	—	—	44	—	504	—	11,5
4h 02′ 30″	—	1,0	—	—	—	—	—
4h 03′	—	—	49	11	624	24	15,7

Die Wirkungsstärke dieser beiden Alkaloide ist, wie aus obigen und vielen anderen Versuchen hervorgeht, etwa halb so groß wie die des Lobelins. Ebenso finden wir die Atmungshemmung nach Einspritzung höherer Dosen wieder, die wie beim Lobelin im wesentlichen auf einer zentralen Vaguserregung beruht (Versuche mit Vagusdurchschneidung und am isolierten Bronchialmuskel).

Die Größe der wirksamen Dosen erhellt aus Tabelle 2 und 3. Der länger dauernde Lähmungszustand tritt beim Lobelidin meist schon bei 3 mg auf, während bei der Base B auch 4 mg stets eine atmungserregende Wirkung hatten.

In den folgenden Tabellen 1—3 (S. 214) sind die wichtigsten Versuchsergebnisse über die Atemwirkung der Lobeliaalkaloide zusammengestellt.

Aus Tabelle 1 geht vor allem hervor, daß die atmungserregende Wirkung des Lobelins mit steigender Dosis zunimmt, aber nur bis zu einem gewissen Punkt; dann tritt an Stelle der Förderung eine Lähmung der Atmung infolge der oben besprochenen Mechanismen. Die zur Erregung und zur Lähmung erforderliche Lobelindosis steht in Abhängigkeit von der Art des lähmenden Giftes. Aus den angegebenen Zahlen geht ferner hervor, daß bei der Morphinvergiftung die Atemfrequenz durch Lobelin meist in bedeutend höherem Maße gesteigert wird als das Atemvolumen, wodurch trotz Vermehrung des Minutenvolumens eine recht erhebliche Verminderung des spezifischen Atemvolumens, d. h. des Volumens des einzelnen Atemzuges eintritt. Diese Erscheinung ist nicht in jedem Falle zu erkennen, weil durch Morphin nicht nur die Zahl der Atemzüge abnimmt, sondern die Atmung häufig sehr unregelmäßig wird; diese Fälle sind in der Tabelle mit einem Fragezeichen gekennzeichnet.

V. Kreislaufwirkungen.

Lobelin.

Wir hatten unser Hauptaugenmerk in diesen Versuchen auf die Atmungswirkung gelegt. Doch es zeigte sich, daß zwischen dieser Wirkung und den Kreislaufwirkungen engere Beziehungen bestehen, zumal auch bei den Atmungsversuchen am Kaninchen die Kreislaufstörungen durch Lobelin ebenso regelmäßige und typische waren wie die Atemwirkungen. Eine erschöpfende Behandlung dieser Seite der Lobelinwirkung konnten wir bisher noch nicht vornehmen und begnügen uns also mit der Mitteilung der bis jetzt erhobenen Befunde.

Das auffälligste Symptom der Kreislaufwirkung des Lobelins beim Kaninchen ist die nach intravenöser Injektion auftretende starke Blutdrucksenkung, die bereits bei 0,25 mg deutlich in Erscheinung tritt. Sie erfolgt sofort, schon während der Einspritzung, und hält bei kleinen Dosen nur wenige Sekunden an; längstens in $^1/_2$—3 Minuten erreicht der Blutdruck wieder seine ursprüngliche Höhe. Bisweilen schließt sich hieran, und dies gilt vor allem für die Fälle, in denen die Blutdrucksenkung nur ganz kurz anhielt, eine vorübergehende, 1—3 Minuten dauernde Steigerung des Blutdrucks um wenige Millimeter Hg. Dieser Anstieg, der stets dann erfolgt, wenn

Tabelle 1.

Atmungswirkung des Lobelins.

Versuchs-Nr.	Lobelin in mg	Atemzentrumslähmung durch			Frequenzzunahme in %	Volumenzunahme in %	Spezifisches Atemvolumen in ccm		Atemstillstand in Sekunden	Bemerkungen
		Urethan in g/1 kg	Morphin in mg/1 kg	Chloralhydrat in g/1 kg			vor der Injektion	nach der Injektion		
6	0,1	1,2	11,5	0,05	8	7	12,5	12,4	0	3,12 g Urethan per os, 30,0 mg Morphin intravenös, 0,1 g Chloralhydrat intravenös
8	0,2	2,21	—	—	80	16	9,0	6,2	0	1,5 g Urethan intravenös, 3,15 g Urethan per os
8	0,25	1,9	—	—	44	41	9,4	9,1	0	3,15 g Urethan per os, 0,75 g Urethan intravenös
8	0,25	2,21	—	—	108	30	11,0	6,9	0	3,15 g Urethan per os, 1,5 g Urethan intravenös
6	0,25	1,2	11,5	—	71	55	10,9	9,9	0	3,12 g Urethan per os, 30 mg Morphin intravenös
7	0,5	1,5	—	—	79	55	10,2	8,8	0	3,45 g Urethan per os
11	0,5	1,0	—	—	23	33	11,4	11,8	0	2,3 » » » »
16	0,5	1,0	—	—	25	20	11,3	10,8	0	2,4 » » » »
8	0,5	1,5	—	—	27	43	11,8	13,4	0	3,15 » » » »
4	0,5	1,5	14,5	—	?	207	?	4,4	6	4,13 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
19	0,5	1,5	20	—	481	132	13,4	5,3	0	3,0 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
4	0,5	1,5	25,5	—	?	144	?	2,1	14	4,13 g Urethan per os, 70 mg Morphin intravenös
5	0,5	1,2	—	0,11	2	7	11,1	11,3	0	3,25 g Urethan per os, 0,3 g Chloralhydrat intravenös
16	0,5	1,0	—	0,21	34	45	9,9	10,7	0	2,4 g Urethan per os
11	0,5	1,0	—	—	29	27	9,4	9,2	0	2,3 g Urethan per os, 7,0 mg Atropin intravenös

6	1,0	1,2	—	—	22	42	12,8	14,8	0	3,12 g Urethan per os
8	1,0	1,5	—	—	29	14	11,3	10,0	3	3,15 » » »
4	1,0	1,5	14,5	—	?	66	?	3,2	18	4,13 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
20	1,0	1,0	13,8	—	88	79	31,4	29,9	0	2,9 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
16	1,0	1,0	—	0,21	17	36	11,1	12,9	0	2,4 g Urethan per os, 0,5 g Chloralhydrat intravenös
16	1,0	1,0	—	0,21	0	29	19,8	25,5	0	2,4 g Urethan per os, 0,5 g Chloralhydrat intravenös. Vagus beiderseits durchschnitten
15	1,0	1,5	—	0,27	0	0	13,5	13,5	0	3,3 g Urethan per os, 0,5 g Chloralhydrat intravenös
20	1,5	1,0	13,8	—	113	89	27,1	24,1	0	2,9 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
10	2,0	1,5	—	—	— 2	— 14	8,7	7,7	0	3,3 g Urethan per os
10	2,0	1,5	—	—	10	203	11,8	32,3	2	3,3 g Urethan per os, Vagus beiderseits durchschnitten
10	2,0	1,5	—	—	5	26	13,7	16,5	0	3,3 g Urethan per os, 10,0 mg Atropin intravenös, Vagus beiderseits durchschnitten
18	2,0	1,3	15,4	—	17	50	17,1	22	4	3,4 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
5	2,0	1,2	—	0,11	21	38	9,7	11,1	0	3,2 g Urethan per os, 0,3 g Chloralhydrat intravenös
5	2,0	1,2	—	0,26	13	79	7,7	12,2	0	3,2 g Urethan per os, 0,7 g Chloralhydrat intravenös
5	2,0	1,2	—	0,37	12	11	6,2	6,1	0	3,2 g Urethan per os, 0,9 g Chloralhydrat intravenös.
8	3,0	1,5	—	—	+ 21	— 28	13,4	7,9	2	3,15 g Urethan per os
8	3,0	2,2	—	—	+ 32	— 39	10,0	4,0	4	3,15 g Urethan per os, 1,5 g Urethan intravenös
5	4,0	1,2	—	0,33	36	52	7,1	10,6	0	3,24 g Urethan per os, 0,33 g Chloralhydrat intravenös
6	4,0	1,2	36,0	0,1	?	31	?	?	30	3,12 g Urethan per os, 90 mg Morphin intravenös
7	4,0	1,5	—	—	— 36	— 35	10,8	10,9	5	3,45 g Urethan per os
11	4,0	1,0	—	—	— 21	8	7,4	10,1	0	2,3 g Urethan per os, 7,5 mg Atropin
10	8,0	1,5	—	—	8	23	14,9	17,0	0	3,3 g Urethan per os, Vagus beiderseits durchschnitten

Tabelle 2.

Atmungswirkung der Base B.

Versuchs-Nr.	Base B in mg	Atemzentrumslähmung durch: Urethan in g/1 kg	Atemzentrumslähmung durch: Morphin in mg/1 kg	Atemzentrumslähmung durch: Chloralhydrat in g/1 kg	Frequenzzunahme in %	Volumenzunahme in %	Spezifisches Atemvolumen in ccm: vor der Injektion	Spezifisches Atemvolumen in ccm: nach der Injektion	Atemstillstand in Sekunden	Bemerkungen
3	0,5	1,5	—	—	0	0	14,0	14,0	0	3,38 g Urethan per os
20	0,5	1,0	13,8	—	75	75	26,0	26,0	0	2,9 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
4	0,5	1,5	14,5	—	?	11	?	?	0	4,13 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
4	1,0	1,5	—	—	42	31	9,8	10,0	0	4,13 g Urethan per os
4	1,0	11,5	14,5	—	?	66	?	?	0	4,13 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
6	1,0	1,2	—	—	0	0	13,7	13,7	0	3,12 g Urethan per os
20	1,0	1,0	13,8	—	50	36	35	33	0	2,9 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
4	2,0	1,5	—	—	4	5	10,9	11,0	0	4,3 g Urethan per os
20	2,0	1,0	13,8	—	41	16	31,3	25,9	0	2,9 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös
4	4,0	11,5	14,5	—	?	60	?	?	4	4,12 g Urethan per os, 40 mg Morphin intravenös

Tabelle 3.

Atmungswirkung des Lobelidins.

Versuchs-Nr.	Lobelidin in mg	Atemzentrumslähmung durch Urethan in g/1 kg	Morphin in mg/1 kg	Chloralhydrat in g/1 kg	Frequenzzunahme in %	Volumenzunahme in %	Spezifisches Atemvolumen in ccm vor der Injektion	nach der Injektion	Atemstillstand in Sekunden	Bemerkungen
6	0,25	1,2	11,5	—	13	29	10,8	12,3	0	3,12 g Urethan per os, 30 mg Morphin intravenös
6	0,5	1,2	11,5	—	25	26	11,9	12,1	0	3,12 g Urethan per os, 30 mg Morphin intravenös
15	0,5	1,5	—	0,27	14	7	11,6	10,9	2	3,3 g Urethan per os, 0,5 g Chloralhydrat intravenös
15	0,5	1,0	—	—	9	0	10,6	9,7	0	2,4 g Urethan per os
16	0,5	1,0	—	0,21	34	45	9,9	10,7	0	2,4 g Urethan per os, 0,5 g Chloralhydrat intravenös
6	1,0	1,2	11,5	—	33	29	11,4	11,0	0	3,12 g Urethan per os, 30 mg Morphin intravenös
16	1,0	1,0	—	—	12	16	12,1	12,5	0	2,4 g Urethan per os.
15	1,0	1,5	—	0,27	0	12	12,0	14,0	1	3,3 g Urethan per os, 0,5 g Chloralhydrat intravenös
6	1,0	1,2	—	—	36	15	11,9	10,0	0	3,12 g Urethan per os
6	2,0	1,2	—	—	0	7	10,9	11,9	verlangs.	3,12 g Urethan per os
15	2,0	1,5	—	0,27	0	7	13,0	14,0	0	3,3 g Urethan per os, 0,5 g Chloralhydrat intravenös
16	2,0	1,2	—	—	0	0	11,1	11,1	0	2,4 g Urethan per os
16	3,0	1,0	—	—	—2	—21	19,6	15,9	verlangs.	2,4 g Urethan per os
6	4,0	1,2	—	—	—58	—55	11,4	12,2	30	3,12 g Urethan per os

auch das Atemzentrum durch das Lobelin günstig beeinflußt wird, läßt sich mit der Annahme ungezwungen erklären, daß durch die bessere Ventilation die Asphyxie des Herzens beseitigt wird.

Bei höheren Dosen bleibt die Senkung länger bestehen und kehrt erst im Laufe von 10—12 Minuten zum Ausgangspunkt zurück. Spritzt man aber Gaben von 4—8 mg ein, so schreitet die Senkung auch nach der Injektion noch erheblich vorwärts und bleibt 1—2 Minuten auf einem tiefsten Niveau stehen. Doch auch dann erholt sich der Kreislauf wieder und ist nach 15—20—25 Minuten zur ursprünglichen Höhe zurückgekehrt.

In wenigen Versuchen blieb aus nicht feststellbaren Gründen die Blutdrucksenkung völlig aus, und an ihrer Stelle erfolgte ein sofortiger Anstieg um 12—20 mm Hg. Die Atemschwankungen des Blutdrucks nahmen gleichzeitig mit dem stärkeren Atmungsdruck zu. Die Traube-Heringschen Schwankungen verschwinden, soweit sie vorhanden waren, sofort nach der Injektion und erscheinen erst wieder nach Abklingen der Atmungswirkung.

Die Größe der Blutdrucksenkung wird außer durch die Dosis auch durch die Einspritzungsgeschwindigkeit bestimmt. Sie bleibt nahezu aus, wenn kleine Mengen sehr langsam injiziert werden. Spritzt man aber dieselben Mengen mit etwas größerer Geschwindigkeit ein (unter 25 Sekunden), so beträgt die Senkung etwa 30—50% der ursprünglichen Höhe.

Die Pulsfrequenz zeigt bei Dosen von 0,5 mg in der Regel keine Veränderung. Bei größeren Dosen erscheinen zugleich mit der Blutdrucksenkung große Pulsschwankungen mit zuweilen erheblicher Verlangsamung des Rhythmus, ohne daß aber Irregularitäten auftreten. Diese starken Pulsausschläge verschwinden ebenso wie die Verlangsamung mit dem Wiederanstieg des Blutdrucks. Hält die Blutdrucksenkung bei höheren Dosen längere Zeit an, so kehrt die Pulsfrequenz zuweilen bereits vor dem Blutdruck wieder zur Norm zurück, in anderen Fällen erholt sich die Frequenz auch hier gleichzeitig mit dem Kreislauf. In der Mehrzahl der Versuche blieb die Pulszahl nach der Erholung die gleiche wie vor der Einspritzung. Nur in vereinzelten Fällen, bei denen eine erhebliche Verminderung der Pulszahl eingetreten war, schloß sich eine geringe Frequenzsteigerung um 20—30 Schläge pro Minute an, die ebenfalls nur wenige Minuten bestehen blieb.

Bei einer beträchtlichen Zahl von Versuchen mit großen Dosen ist jedoch trotz eingetretener Blutdrucksenkung eine Beeinflussung der Pulsfrequenz nicht feststellbar, ein Umstand, der wohl wie bei

der Bronchokonstriktion auf die langsamere Einspritzungsgeschwindigkeit zurückzuführen ist.

Wesentlich ist, daß wiederholte Lobelininjektionen stets dieselbe Wirkung auf den Kreislauf ausüben, wie es eingangs auch für die Atemwirkung des Lobelins festgestellt wurde.

Über die Art der Blutdrucksenkung und der Frequenzbeeinflussung gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Kreislaufwirkung des Lobelins.

Versuchs-Nr.	Zeit	Lobelin in mg	Blutdruck	Pulsfrequenz	Bemerkungen
5	3h 12′	—	102	216	—
	3h 13′	1	70	180	—
	3h 13′ 15″	—	92	200	—
	3h 15′	—	100	216	—
	3h 18′	—	100	210	keine weitere Frequenzzunahme
4	2h 41′	—	78	252	—
	2h 43′	1	—	208	—
	2h 43′ 30″	—	48	172	—
	2h 43′ 45″	—	80	—	—
	2h 44′	—	72	232	—
	2h 50′	—	72	250	—
	2h 55′	—	72	248	keine weitere Frequenzzunahme
4	4h 55′	—	74	230	—
	4h 56′	4	—	92	—
	4h 56′ 30″	—	52	—	—
	4h 57′	—	78	148	—
	4h 58′	—	56	—	—
	4h 59′	—	63	200	—
	5h 03′	—	67	210	keine weitere Frequenzzunahme

Es erschien wahrscheinlich, daß sowohl bei der Blutdrucksenkung als auch bei der Pulsverlangsamung der Vagus eine Rolle spielen könnte. Da es sich auch hier um eine Erregung des Vagus in seinen Endigungen oder in seinem Kerngebiet handeln konnte, wurde der Einfluß der Atropinisierung und der beiderseitigen Vagusdurchschneidung auf die Kreislaufwirkung des Lobelins geprüft. Das Ergebnis beider Arten von Vagusausschaltung war im wesentlichen das gleiche, so daß wir uns auf die Wiedergabe eines Versuchs mit Vagusdurchtrennung beschränken.

Versuch 10.

(17. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 48, 2800 g Gewicht. 1,5 g Urethan auf 1 kg Tier.

Zeit	Lobelin in mg	Blutdruck	Senkung in %	Pulsfrequenz	Bemerkungen
11h 39′	—	82	—	216	—
11h 40′	0,5	52	37	160	—
12h 05′	—	82	—	192	—
12h 06′	2,0	42	49	126	—
12h 28′	—	—	—	—	Vagus beiderseits durchschnitten
12h 30′	—	96	—	216	—
12h 32′	0,5	76	21	198	—
12h 35′	—	92	—	198	—
12h 37′	2,0	62	33	186	—

Die Kreislaufwirkung des Lobelins kommt also nach Vagusausschaltung in erheblich geringerem Maße zum Vorschein; sie tritt jedoch in jedem Falle, wenn auch in verringertem Maße auf und kann bei hohen Dosen selbst nach Vagusdurchschneidung eine ganz erhebliche (bei 8,0 mg eine Senkung von 76 mm Hg auf 20, d. h. um 74%) und andauernde sein.

Bei sehr großen Dosen, wie sie vom Kaninchen nur nach Vagusausschaltung ohne Lebensgefahr ertragen werden, treten außer der Pulsverlangsamung auch starke Unregelmäßigkeiten des Herzschlags auf.

Die Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung sind also zum Teil durch zentrale Vaguserregung bedingt, zum anderen Teil — das kommt vor allem für die hohen Dosen in Betracht — durch anderweitige Beeinflussung des Kreislaufs. Dabei tritt sicherlich, wie Versuche am isolierten Froschherzen zeigen, auch eine Beeinträchtigung des Herzens selbst auf.

Wirkung des Lobelins auf das ausgeschnittene Froschherz.

(Nach Versuchen von Walter Dalberg.)

Die Versuche wurden in den Monaten Mai bis Juni 1920 in der Straubschen Anordnung an Eskulentenherzen ausgeführt.

Die ersten Vergiftungserscheinungen mit Lobelin zeigten sich erst bei einer Konzentration von 1:40000 in Abnahme der Systole

um 1/4 der Anfangshöhe. Bei 1 : 30000 trat Frequenzhalbierung auf, während 1 : 20000 zu Kammerstillstand führte. Bei anderen Versuchen trat eine deutliche Giftwirkung erst bei 1 : 10000 auf, ein Umstand, der wohl auf individuelle Verschiedenheiten in Gewicht und Größe der Frösche zurückzuführen ist.

Die Auswaschbarkeit des Lobelins ist abhängig von der Dauer der Einwirkung: Bei einer Vergiftung von 3 Minuten Dauer kehren die Systolen nach 1 1/2 Minuten zur Ausgangshöhe zurück, bei einer solchen von 8 Minuten bleibt Halbrhythmus bestehen bei völliger Wiederherstellnng der ursprünglichen Hubhöhe. Nach längerer Einwirkung (1/4—1/2 Stunde) ist eine Wiederherstellung nicht mehr möglich: Frequenzhalbierung und Gruppenbildung bestehen fort, und die Hebelausschläge erreichen ihre ursprüngliche Höhe nicht mehr.

Inwieweit diese Veränderungen auf muskuläre oder nervöse Beeinflussung des Herzens zu beziehen sind, zeigten weitere Beobachtungen.

Trotz Atropinisierung (1:50000) erscheinen nach Lobelin 1:20000 die oben geschilderten Vergiftungserscheinungen und umgekehrt kann nach Lobelinvergiftung des Herzens diese durch Zugabe von Atropin nicht beseitigt werden, auch nicht wenn die Lobelineinwirkung nur eine sehr kurze war.

Vermutlich handelt es sich also um eine unmittelbare Beeinflussung des Herzmuskels, wofür auch die hohen zum Auftreten der Wirkung erforderlichen Konzentrationen sprechen.

Eine Erregung der Vagusendigungen durch Lobelin hat sich demnach nicht nachweisen lassen. Es wurde daher weiterhin geprüft, ob ein Lähmung der Vagusendigungen, wie sie Dreser (a. a. O. 7) und Edmunds (9) für amorphe Präparate beschrieben haben, unter der Einwirkung des reinen Alkaloids zustande kommt.

Hierzu wurden zunächst Versuche am Froschherzen in situ angestellt in der Engelmannschen Anordnung. Der Vagus wurde freipäpariert und auf Elektroden gelagert. Nach Feststellung der Reizschwelle für den faradischen Strom wurde Lobelin 1 : 300 auf die Sinusgegend des freigelegten Herzens aufgetropft und die Vaguserregbarkeit geprüft. Dabei zeigte sich, daß auch noch 3/4 Stunden nach der Lobelinaufträufelung die Reizung des Vagus zum Herzstillstand führte. Allerdings war meist ein um etwa 1 cm geringerer Rollenabstand hierzu erforderlich.

Wir wiederholten diese Versuche später mit der Änderung, daß wir das Lobelin in den Oberschenkellymphsack einspritzten.

Versuch 7.

(11. VII. 1921.)

Esculenta, etwa 50 g Gewicht, Anordnung wie oben beschrieben.

9^h 50′. Feststellung der Reizschwelle des linken Vagus: R.A. 7 cm, 0° [1]), deutliche Verlangsamung.

9^h 52′. Lobelin 2 mg in den Oberschenkellymphsack.

10^h 13′. Vagusreizung linker Vagus: R.A. 7 cm, 0°, ganz geringe Verlangsamung.

10^h 15′. Vagusreizung linker Vagus: R.A. 6 cm, 0°, deutliche Verlangsamung.

10^h 30′. Vagusreizung rechter Vagus: R.-A. 7 cm, 0°, deutliche Verlangsamung.

In anderen Versuchen war $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach Einspritzung von 2 mg Lobelin in den Lymphsack keine, in einigen Fällen nur eine ganz geringe Beeinträchtigung der faradischen Erregbarkeit des Vagus feststellbar. Gelegentlich kam es vor, daß die Vagusreizung anfänglich zu Herzstillstand führte, später aber trotz stärkster Intensität erfolglos blieb. Ein solches Verhalten wurde jedoch auch in Blindversuchen beobachtet.

Diese Versuche ergeben das übereinstimmende Resultat, daß für das Lobelin eine atropinähnliche Vaguswirkung, wenn überhaupt, so höchstens in ganz geringem Maße nachweisbar ist.

Noch beweisender erscheinen die Versuche am Warmblüter.

Versuch 10.

(17. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 48, 2200 g Gewicht. 1,5 g Urethan auf 1 kg per os.

11^h 30′. Vagusreizschwelle bei R.A. 12 cm, 60°. Vagusreizung bei R.A. 11 cm, 0°: Herzstillstand nach 5 Sekunden.

11^h 39′—12^h 05′. Injektion von 4,5 mg Lobelin in drei Einzelgaben.

12^h 13′. Vagusreizung: Reizschwelle bei R.A. 12 cm, 60°; Reizung bei R.A. 11 cm, 0°, ergibt die gleiche Herzwirkung wie bei R.A. 11 cm, 45°, vor der Injektion.

Versuch 11.

(20. VI. 1921.)

Kaninchen Nr. 47, 2300 g Gewicht. 1,0 g Urethan auf 1 kg per os.

11^h 58′. Vagusreizung: deutliche Verlangsamung der Herzfrequenz bei R.A. 12 cm, 0°.

---

1) Die Grade geben den Winkel an, den die sekundäre Spule mit der primären bildet.

12ʰ 06′—12ʰ 15′. Lobelin 6,4 mg in drei Einzelgaben.

12ʰ 23′. Vagusreizung: bei R.A. 11 cm, 0°, die gleiche Wirkung wie bei 12 cm, 0°, vor der Injektion.

Wir finden bei den Vagusversuchen beim Warmblüter dasselbe Ergebnis wie beim Frosch: zuweilen, wie im Versuch 11, eine ganz geringe Abnahme der elektrischen Erregbarkeit. Doch kam es in keinem Fall, auch nicht nach 19 mg Lobelin, zu einer Unerregbarkeit des Vagus. Eine atropinartige Wirkung auf die Vagusendigungen im Herzen kommt also nach diesen Versuchen an Kalt- und Warmblütern dem Lobelin nicht zu. Die unbedeutende Abnahme der Vaguserregbarkeit, die in einigen Versuchen festgestellt wurde, dürfte kaum auf das Gift zu beziehen sein, da sie ebenso nach hohen wie nach niedrigeren Dosen beobachtet wurde.

Kreislaufwirkung der Base B und des Lobelidins.

Die Wirkung der Base B und des Lobelidins auf den Kreislauf ist der eben für das Lobelin beschriebenen völlig gleich: Senkung und nach Maßgabe der Dosen schneller oder langsamer eintretende Erholung, bisweilen anschließend leichte Blutdruckerhöhung. Auch die Abhängigkeit der Tiefe der Senkung von der Einspritzungsgeschwindigkeit findet sich wieder; das Verhalten des Pulses ist ebenfalls dasselbe.

Für die Intensität der Kreislaufwirkung gilt, soweit sich Vergleiche ermöglichen lassen, dasselbe wie bei der Atemwirkung. Die beiden Nebenalkaloide wirken etwa halb so stark wie das Lobelin.

Wenn wir nun sämtliche bisherigen Ergebnisse über die Kreislaufwirkung der Lobeliaalkaloide zusammenfassend betrachten, so ergibt sich folgendes:

Die auf die Lobeliaalkaloide erfolgende Blutdrucksenkung und die Pulsverlangsamung sind zum großen Teil auf zentrale Vaguserregung, zu einem anderen auf andersartige Kreislaufwirkungen zurückzuführen. Dabei spielt eine erkennbare Rolle eine unmittelbare Schädigung des Herzmuskels selbst. Die Entscheidung der Frage, inwieweit auch etwa Lähmungen des Gefäßzentrums bei der Kreislaufwirkung mitspielen, muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben. Eine deutliche atropin- oder muskarin-nikotinähnliche Wirkung kommt keinem der bisher untersuchten Lobeliaalkaloide zu.

VI. Andere Wirkungen der Lobeliaalkaloide.

Die Einspritzung höherer Dosen des Lobelins sowie der beiden anderen Lobeliaalkaloide hatten zuweilen scheinbar willkürliche Be-

wegungen des aufgebundenen Tieres, in einigen Fällen deutliche krampfhafte Zuckungen in den Extremitäten zur Folge. Hierbei scheint es sich um zwei verschiedene Vorgänge zu handeln. Im ersten Fall, wo geordnete Bewegungen beobachtet wurden, und das Tier bestrebt schien, sich von der Fesselung zu befreien, fanden wir gleichzeitig, daß die Hornhaut des narkotisierten Tieres gegen Berührung empfindlicher war als zuvor. Es handelt sich hier wohl um ein Aufwachen durch Verminderung der Narkose, wie sie für das Pikrotoxin (Schmiedeberg 10) und das Coriamyrtin (Köppe 11) beschrieben ist. Ausgesprochene Krämpfe wurden nach Einspritzung von Lobelin nicht beobachtet; daß aber andererseits das Lobelin eine echte krampferzeugende Wirkung hat, geht aus Versuchen hervor, die wir zur Ermittelung der tödlichen Dosis an Ratten und Meerschweinchen angestellt haben.

Versuch 29.

(29. VII. 1921.)

Meerschweinchen von 230 g Gewicht.

3^h 39′. 9,2 mg Lobelin unter die Rückenhaut (= 40 mg auf 1 kg Tier).

3^h 40′. Tier sitzt ruhig da.

3^h 44′. Tier springt äußerst erregt im Käfig herum; Fluchtversuche.

3^h 45′. Klonisch-tonische Krämpfe des ganzen Tieres von wenigen Sekunden Dauer.

3^h 46′. Sitzt mit zurückgebogenem Kopf; sichtliche Dyspnoe.

3^h 49′. Wieder sehr starke Unruhe des Tieres.

3^h 50′ und 3^h 51′. Wie 3^h 49′.

3^h 52′. Ataxie und Parese der Hinterbeine, Sensibilität erhalten. Die Krämpfe können durch Reize nicht ausgelöst werden. Dauer des Krampfanfalls $^1/_2$ Minute.

4^h 01′. Von 3^h 55′ bis jetzt hatte das Tier jede Minute äußerst starke Krämpfe.

4^h 05′. Die Krämpfe haben an Intensität und Dauer nachgelassen.

4^h 08′. Krampf; Parese der Vorderbeine behoben.

4^h 15′. Seither kein Krampf mehr, Parese der Hinterbeine nur noch angedeutet; das Tier sitzt schlafend da.

4^h 25′. Parese völlig behoben. Gänzliche Erholung.

Versuch 25.

(28. VII. 1921.)

Ratte von 160 g Gewicht.

4^h 50′. 6,4 mg Lobelin unter die Rückenhaut (= 40 mg auf 1 kg Tier).

5^h 00′. Steht mit aufgestemmten Beinen; sichtlich erschwerte Atmung.

5^h 10′. Richtet sich auf, Zuckungen der vorderen Körperhälfte.

5^h 20′. Klonisch-tonische Krämpfe der vorderen Körperhälfte, durch äußere Reize nicht auslösbar. Die Krämpfe sind schwach; die hintere Körperhälfte ist nicht betroffen und vollkommen ruhig.

5^h 28′—5^h 30′. Zwei hintereinanderfolgende gleichartige Krämpfe, nach und zwischen den Krämpfen ruhige Atmung, prompte Reaktion auf Reize.

5^h 50′. Seither kein Krampf mehr, völlig erholt. Lebhafte Abwehr.

In einem anderen Versuch, in dem einer Ratte 10 mg auf 1 kg Tier injiziert wurden, ließ sich außer leichter Dyspnoe keine Wirkung feststellen.

Anscheinend ist die Ratte dem Lobelin gegenüber weniger empfindlich als das Meerschweinchen. Bei beiden Tieren treten autochthone Hirnkrämpfe auf, beim Meerschweinchen außerdem Parese der hinteren Extremitäten. Trotz der hohen Dosis von 40 mg auf 1 kg Tier tritt nach 1 Stunde völlige Erholung ein.

Die beiden anderen Alkaloide wurden nur an der Ratte geprüft. Unter ihnen hat nur die Base B Krämpfe ausgelöst in derselben Art wie das Lobelin. Es ist wegen der schweren Löslichkeit der Alkaloidsalze bis jetzt nicht gelungen, die tödlichen Dosen zu ermitteln; sie sind jedenfalls für alle Alkaloide und für beide Tierarten recht hohe.

VII. Wirkung des Lobelins bei Infusion und bei subkutaner Einspritzung.

Die verschiedenen Wirkungen, die bei der intravenösen Injektion des Lobelins und auch der anderen Alkaloide zur Beobachtung kommen, sind in ihrer Reihenfolge und in der Intensität ihres Auftretens offenbar abhängig von der Konzentration des Alkaloids im Blute: die geringste eben wirksame Konzentration verursacht eine Erregung des Atemzentrums, höhere Konzentrationen erregen gleichzeitig das Vaguszentrum, weiterhin wird das Atemzentrum gelähmt, und schließlich werden motorische Apparate des Zentralorgans in Erregung versetzt. Wenn wir nun eine Atmungserregung von längerer Dauer erzielen wollen, so können wir eine solche demnach nicht dadurch erreichen, daß wir größere Mengen des Alkaloids injizieren, sondern wir müssen bestrebt sein, eine niedrige Konzentration dauernd im Blute zu erhalten. Dies läßt sich einmal dadurch bewerkstelligen, daß man eine Lobelinlösung von niedriger Konzentration dauernd in die Vene einlaufen läßt.

Versuch 13.

(23. VI. 1921.)

Technik: Registriernng wie oben. Infusion in die rechte Jugularvene aus einer Bürette, die durch ein langes eingesetztes Glasrohr zu

einer Mariotteschen Flasche umgewandelt war. Regulierung der Einflußgeschwindigkeit durch Klemmschraube. Lobelin in 0,9 %iger Kochsalzlösung gelöst, 1 ccm = 0,25 mg Lobelin.

Kaninchen Nr. 45, 2600 g Gewicht. Urethan 1,5 g auf 1 kg Tier per os. Morphin 60 mg intravenös. Dauer der Infusion 1 Stunde bei einer Einflußgeschwindigkeit von 6 Minuten 10 Sekunden für den Kubikzentimeter. Es flossen insgesamt 9,96 ccm Flüssigkeit mit 2,49 mg Lobelin ein.

Zeit	Infusion	Atemfrequenz	Atemvolumen	Blutdruck	Bemerkungen
2^h 46′	—	14	262	76	Atmung sehr unregelmäßig
2^h 50′	Beginn	—	—	—	—
2^h 52′	—	14	275	74	—
2^h 56′	—	16	308	—	Atmung wird sofort regelmäßig
2^h 59′	—	26	—	—	—
3^h 00′	—	36	—	76	—
3^h 01′	—	36	336	—	—
3^h 03′	—	36	—	—	—
3^h 05′	—	30	336	—	—
3^h 07′	—	30	336	76	—
3^h 10′	—	35	305	—	—
3^h 12′	—	29	—	—	—
3^h 15′	—	28	289	—	—
3^h 20′	—	32	283	76	—
3^h 25′	—	30	—	—	—
3^h 40′	—	34	295	—	—
3^h 50′	Infusion abgebrochen	35	295	76	—

Das Atemvolumen nimmt nach Absetzen der Infusion weiter zu und hat um 4^h 25′ ein Minutenvolumen von 400 erreicht, bei dem es annähernd konstant bleibt.

Es gelingt also, 1 Stunde lang das Atemvolumen dauernd über dem Ausgangswert zu erhalten. Worauf das weitere Ansteigen des Atemvolumens beruht, ob auf einer Überdosierung des Lobelins oder auf einer günstigen Nachwirkung dieses Stoffes im Sinne einer Verminderung der Narkosentiefe, läßt sich nicht entscheiden.

Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Aber immerhin ergibt sich aus dem bisher vorliegenden Material, daß es gelingt, durch Dauerinfusion das Atemzentrum stundenlang in höherer Erregbarkeit zu erhalten.

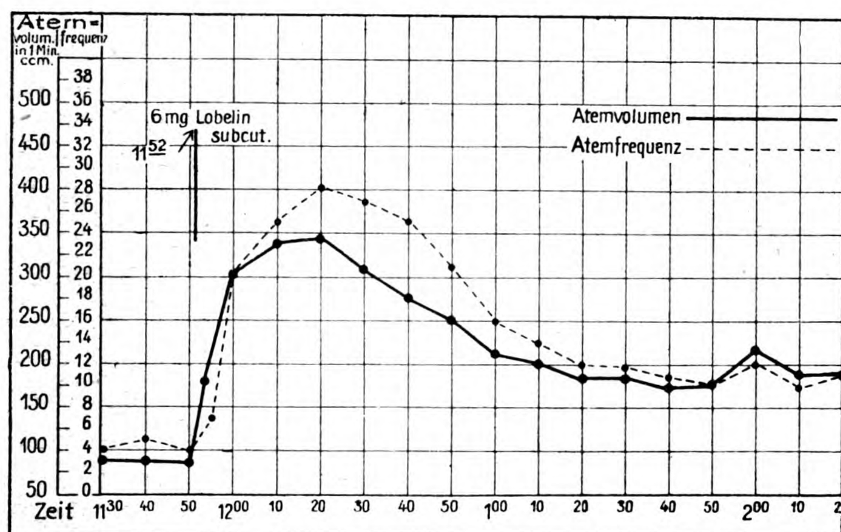
Eine weitere Möglichkeit, ständig eine geringe Lobelinkonzentration im Blute zu erhalten, bietet die subkutane Darreichung des Mittels. Ein Beispiel dafür bringt der folgende Versuch.

Versuch 21.

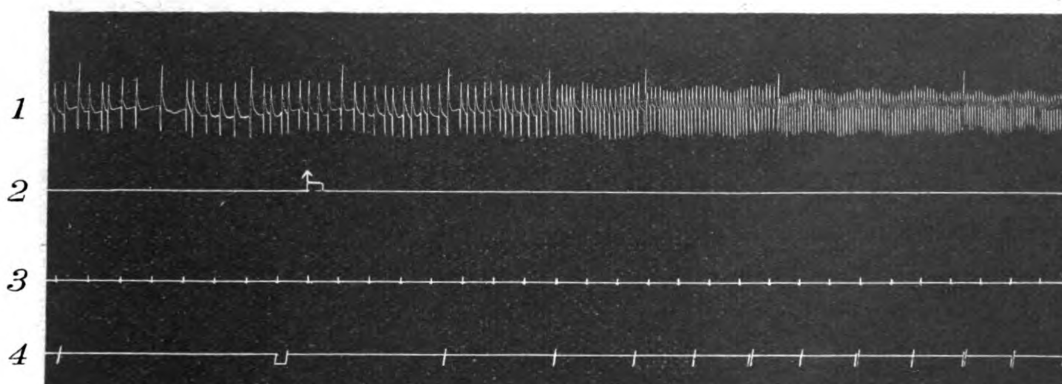
(20. VII. 1921.)

Kaninchen Nr. 4, 2600 g Gewicht. Urethan 1,5 g auf 1 kg Tier per os. 11h 09″: Morphin 40 mg intravenös.

Die Befunde sind in untenstehende Kurve 2 verarbeitet; Kurve 3 gibt einen Ausschnitt aus dem Beginn dieses Versuches.



Kurve 2.



Kurve 3. Kurve aus Versuch 21 (subkutane Injektion). Bei ↰ Injektion von 6 mg Lobelin. *1* = Atemfrequenz, *2* = Signalschreibung, *3* = Zeit in 30 Sekunden, *4* = Atemvolumen: 1 Intervall = 281,7 ccm.

Das Atemvolumen steigt innerhalb der ersten 10 Minuten von 74 ccm auf 300 ccm an und erreicht unter langsamem Weiteranstieg nach 30 Minuten einen Höhepunkt bei 340 ccm. Von hier ab fällt

es wieder langsam. $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion scheint die Lobelinwirkung zu Ende zu sein, das Atemvolumen beträgt nun 130 ccm gegen 74 ccm zu Beginn und hält sich im ganzen weiteren Verlauf etwa in dieser Höhe, also erheblich über dem Ausgangswert. Dieser Umstand ist vielleicht auf eine günstige Nachwirkung des Lobelins zu beziehen; es wäre aber auch denkbar, daß zu der Zeit schon ein Teil der atmungslähmenden Gifte zerstört oder ausgeschieden ist.

Von den übrigen Versuchen mit subkutaner Einspritzung des Lobelins können wir folgendes mitteilen: 3 mg wirken sowohl beim leicht urethanisierten wie auch beim morphinisierten Kaninchen nur ganz unbedeutend. Daß diese Dosis, die beim Kind ja schon eine erhebliche Verbesserung der Atmung hervorruft, hier wirkungslos bleibt, ist entweder auf die schlechteren Resorptionsbedingungen der Subkutis des Kaninchens oder auf die leichtere Beeinflußbarkeit des Atemzentrums bei Krankheiten zurückzuführen. Dahingegen wirken 10 mg in zwei Versuchen äußerst günstig und anhaltend auf die Atmung.

Bei der intramuskulären Injektion kommt die wirksame Konzentration im Blute schneller zustande als bei der subkutanen, langsamer als bei der intravenösen Injektion; dem entspricht auch durchaus die Wirkung einer solchen Einspritzung. Hier zeigten Dosen bis 8,0 mg (3,0—3,5 mg pro Kilogramm) eine rein erregende Wirkung, während bei 10 mg (5,0 mg pro Kilogramm) trotz Regularisierung der vorher unregelmäßigen Atmung und trotz erheblicher Frequenzzunahme eine sofortige, fast 1stündige Verminderung des Atemvolumens eintrat.

Der Blutdruck zeigt bei subkutaner Injektion von 3 mg Lobelin kaum eine Änderung. Nach 10 mg beginnt bereits innerhalb der ersten 5 Minuten eine unbedeutende Senkung um etwa 10 mg Hg, die sich mit dem Abklingen der Atemwirkung wieder ausgleicht.

Bei intramuskulärer Zufuhr ist die Kreislaufwirkung ausgesprochener, die Senkung tritt sehr bald ein und hat nach 10 Minuten bereits eine Verminderung um 18 mm, d. h. um rund 20% ergeben, die lange anhält.

Zusammenfassung.

Das Atemzentrum wird durch verschiedene Gifte in ungleicher Weise gelähmt und zwar ist die Schwere des Lähmungszustandes außer von der Konzentration des respirationslähmenden Giftes im Organismus auch von dessen Art abhängig. Morphinlähmung ist sehr leicht, solche durch Urethan weniger gut, und eine Chloral-

hydratvergiftung verhältnismäßig schwer durch Lobelin zu beeinflussen.

Das Lobelin wirkt beim Kaninchen und bei intravenöser Einspritzung in geringen Dosen erregend auf das Atemzentrum. Gleichzeitig erregt es die Vaguskerne, was sich im Tierversuch durch Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und krampfhaften Verschluß der Bronchien äußert. Eine Steigerung der Dosis führt zur Lähmung des Atemzentrums. Bei den höchsten Dosen werden tonisch-klonische Krämpfe (Hirnkrämpfe) beobachtet. Mit Sicherheit lassen sich alle diese Wirkungen nur erzielen, wenn Lobelin in hoher Konzentration in das zentrale Nervensystem gelangt, also bei intravenöser Einverleibung.

Die zur Erregung des Atemzentrums erforderliche Lobelinmenge bzw. Lobelinkonzentration ist um so höher, je schwerer die Lähmung des Atemzentrums, ausgedrückt durch das Atemvolumen in der Minute ist.

Das krystallisierte Lobelin hat keine atropinartige Wirkung auf die Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur und im Herzen. In hohen Konzentrationen hat es einen schädigenden Einfluß auf den Herzmuskel.

Die Base B und Lobelidin wirken ebenfalls atmungserregend, aber nur etwa halb so stark wie Lobelin. Auch in ihren übrigen Wirkungen gleichen sie dem Hauptalkaloid.

Bei der praktischen Anwendung des Lobelins wird es sich darum handeln, im wesentlichen nur die erste der genannten Wirkungen, die Erregung des Atemzentrums, hervorzurufen. Dazu ist es notwendig, für längere Zeit eine geringe, konstante Konzentration im Blute zu erhalten. Hierzu eignet sich am besten die subkutane oder intramuskuläre Injektion; von einer intravenösen Einspritzung sollte nur in den Fällen Gebrauch gemacht werden, wo augenblickliche Wirkung erforderlich, oder infolge einer Kreislaufschwäche mangelhafte Resorption des Mittels zu befürchten ist. Einverleibung durch intravenöse Dauerinfusion ist in geeigneten Fällen zu erwägen.

Literatur.

1. A. Eckstein, E. Rominger und H. Wieland, Pharmakol. u. klin. Beobacht. über d. Wirkung d. krystall. Lobelins a. d. Atemzentrum. Ztschr. f. Kinderhlk. 1921, Bd. 28, S. 28. — 2. Heinrich Wieland, Über die Alkaloide der Lobeliapflanze. Ber. d. dtsch. chem. Ges., Jahrg. 54, 1921, S. 1784. — 3. A. Loewy, Zur Kenntn. d. Erregbarkeit d. Atemzentrums. Arch. f. d. ges. Physiol. 1890, Bd. 47, S. 601. — 4. Hermann Wieland, Pharmakol. Unters. am Atemzentrum. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 1. — 5. M. Gilde-

meister und W. Heubner, Über Kampfgasvergiftungen. VI. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 13, S. 291. — 6. J. Pohl, Über d. N-Allylnorcodein, einen Antagonisten d. Morphins. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1915, Bd. 17, S. 371. — 7. H. Dreser, Pharm. Unters. über d. Lobelin von Lobelia inflata. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 237. — 8. P. Trendelenburg, Physiol. u. pharmak. Unters. a. d. isol. Bronchialmuskulatur. Ebenda 1912, Bd. 69, S. 79. — 9. Ch. W. Edmunds, On the Action of Lobeline. American Journ. of Physiol. 1904, Bd. 11, S. 79. — 10. O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 7. Aufl., 1913, S. 301. — 11. M. Köppen, Pikrotoxin und Coriamyrtin als Kollapsmittel. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29, S. 327. — 12. H. Wolff, Untersuchungen am Atemzentrum über Synergismus und Antagonismus von Giften. Ebenda 1913, Bd. 74, S. 298.

Nachtrag bei der Korrektur.

Auf S. 210 dieser Arbeit findet sich eine Angabe, die der Berichtigung bedarf. Faradisation des peripheren Vagusstumpfs führt natürlich nicht — wie irrtümlich mitgeteilt wurde — zum Atemstillstand, weder vor, noch nach der Einspritzung von Lobelin. Diese Angabe bezieht sich vielmehr auf Reizung des unversehrten Vagus, die vor und nach der Vergiftung in gleicher Weise einen Stillstand der Atembewegungen bewirkt. Bei Reizung des peripheren Stumpfs war ein Einfluß des Lobelins, wie ihn Dreser (a. a. O.) für sein Präparat beschreibt, nicht festzustellen. Unsere Schlußfolgerungen bleiben dadurch im ganzen unberührt, auch was die Frage der Lähmung des Lungenvagus durch Lobelin betrifft. Über die Beteiligung der Bronchialmuskulatur bei dem Atemstillstand in der Lobelinvergiftung sind weitere Versuche im Gang.

XII.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Serologische Untersuchungen über die Struktur und die Herkunft der Blutplättchen.

Von
F. Rosenthal und C. Falkenheim.

(Mit 5 Abbildungen.)

I.

Trotz der Fülle von Arbeiten, die sich seit der Entdeckung der Blutplättchen durch Donné im Jahre 1844 mit der Frage der Abstammung der Plättchen beschäftigt haben, scheint das Problem der Genese der Blutplättchen noch nicht einer endgültigen Lösung entgegengeführt zu sein. Im Laufe der Jahre — wir verweisen im einzelnen auf die ausführlichen historischen Darstellungen von Werzberg, Schilling und Degwitz — ist eigentlich jeder Formbestandteil des Blutes mit der Herkunft der Blutplättchen in Zusammenhang gebracht worden. Die meisten dieser Anschauungen halten einer ernsthaften Kritik nicht mehr stand und haben heute nur noch geschichtliches Interesse. So glaubten Ranvier und auch Löwit, Wooldridge, Grawitz und Eisen, daß die Plättchen lediglich Eiweißniederschläge aus dem Plasma seien. Als Zerfallsprodukte des Zytoplasmas oder des Kernes der Leukocyten wurden sie von Al. Schmidt und seiner Schule, von Weigert, Decastello u. A. angesehen, Schwalbe, Rieß u. A. haben in ihnen ganz allgemein Abkömmlinge der weißen Blutkörperchen gesehen, und Rieß hat in einer jüngsten Arbeit seiner Anschauung neue Stützen zu verleihen versucht. Nach Pappenheim und Weidenreich stellen die Blutplättchen entweder selbständige Gebilde dar, bei denen es offen bleiben muß, ob sie einen echten Zellkern besitzen, oder sie stehen

verwandtschaftlich den Erythrocyten sehr nahe. Soweit eine erythrocytäre Genese der Blutplättchen in Betracht kommt, stimmen ihre Anschauungen bis zu einem gewissen Grade mit den Ansichten von Arnold, Maximow, Hirschfeld, Werzberg und in vielen Zügen mit der noch gleich näher zu besprechenden Theorie Schillings überein. Hiernach sind die Plättchen als ausgetretene Innenkörper der roten Blutkörperchen zu betrachten. Nach Arnold leiten sich die Blutplättchen von dem mit fortschreitender Entwicklung unsichtbar werdenden Normoblastenkern ab, dessen Rest, das Nukleoid, schließlich frei als Plättchen aus dem roten Blutkörperchen austrete. Auch Maximow führt die Blutplättchen auf Nukleoide der Erythrocyten zurück, nur daß er unter dem Begriff des Nukleoids nicht Kernreste, sondern eigentlich unklare Verdichtungen des Protoplasmas sieht. Die gleiche Meinung vertreten auch Hirschfeld und Werzberg, allerdings weisen ihre Anschauungen manche Varianten über den Charakter der Nukleoide auf.

Unter allen Theorien über die Genese der Blutplättchen ist die Wrightsche Lehre von der Abstammung der Plättchen aus den Megakaryocyten des Knochenmarks histologisch am besten begründet. Führende Namen wie Aschoff, Schridde, Benda, Ogata, haben sich ihr rückhaltslos angeschlossen, Aschoff hält sogar die Riesenzellabstammung der Blutplättchen für endgültig bewiesen.

Wiewohl auch die Tatsachen der klinischen Pathologie mit dieser Lehre weitgehend im Einklang stehen (vgl. Frank, Degwitz, Naegeli, Kaznelson), sind doch von Schilling gegen sie auf Grund von Untersuchungen am lebenswarm fixierten Präparat Einwände erhoben worden. Seine Anschauungen gipfeln darin, daß die Blutplättchen sich von den Normoblastenkernen ableiten, daß sie durch regelrechte Kernteilungen aus den pyknotischen Kernen entstehen, und daß sie somit als letzte physiologische Kernreste einer Anzahl junger, kreisender Erythrocyten auf der Umwandlung zum kernlosen Stadium aufzufassen sind. Der Wrightschen Lehre von der megakaryocytogenen, leukocytär-protoplasmatischen Herkunft der Blutplättchen tritt somit die Schillingsche Theorie der erythrocytärkaryogenen Genese der Blutplättchen gegenüber.

Gegen das Schillingsche Beweismaterial hat Brieger auf Grund von Nachprüfungen den Einwand erhoben, daß die kernartigen, an den Erythrocyten vereinzelt haftenden »Plättchenkerne« Kunstprodukte infolge schlechter Fixierung mit dem Dominici-Fixativ seien. Nach ihm bedeutet die Schillingsche Lehre nur eine komplizierende Vermutung, keine Lösung der Blutplättchenfrage. Auch

Degwitz findet bei Anwendung der Schillingschen Technik hochgradige Schrumpfungsprozesse bei Dominici-Fixativ, besonders der Leukocyten, und auch ihm erscheint der histologische Beweis für eine erythrocytär-karyogene Ableitung der Blutplättchen mit der Schillingschen Technik nicht erbracht[1]).

Die Bedeutung des dritten Formbestandteiles des Blutes für die klinische Pathologie macht eine weitere Bearbeitung dieses umstrittenen, bisher fast nur histologisch erfaßten Gebietes dringend wünschenswert. Wir haben daher mit den folgenden Untersuchungen einen neuen Weg beschritten und mit Hilfe serologischer Methoden versucht, durch das Studium der Rezeptorenstruktur der Blutplättchen neue Einblicke in die stammesverwandtschaftlichen Beziehungen der Blutplättchen zu den beiden anderen großen Formenkreisen des hämatopoetischen Systems zu gewinnen. Ein wesentlicher Vorzug unserer Methodik gegenüber allen bisherigen histologischen Untersuchungsweisen ergab sich schon von vornherein dadurch, daß die enorme morphologische Empfindlichkeit der Plättchen äußeren Einflüssen gegenüber in unserer Versuchsanordnung nicht berücksichtigt zu werden brauchte.

Über einen Teil unserer Befunde haben wir bereits auf dem Kongreß für innere Medizin summarisch berichtet. Bevor wir im einzelnen auf unsere inzwischen weitergeführten und auch mit kernhaltigem Blute abgeschlossenen Untersuchungen eingehen, sei kurz zu den Einwänden Stellung genommen, die Schilling gegen die Beweiskraft unserer Ergebnisse unter Berufung auf die Arbeiten von Le Sourd und Pagniez sowie Sacerdotti mit »antihämatoblastischen Seris« erhoben hat.

Die Versuche der genannten Autoren können mit unseren Experimenten nicht in Parallele gesetzt werden. Schon die Versuchsanordnung ist eine völlig verschiedene. Durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Blutplättchen des Kaninchens — eine Beschreibung der beobachteten Technik fehlt — wollen sie ein »Antiplättchenserum« erzeugt haben, dessen Injektion beim Kaninchen eine isolierte Verminderung, ja sogar ein Verschwinden der Plättchen im kreisenden Blut

1) Morawitz und Loeber konnten durch geeignete Versuchsanordnung zeigen, daß die Blutplättchen einen deutlich meßbaren respiratorischen Gaswechsel haben, also O verbrauchen. Der Befund ist mit der Anschauung über eine erythrocytäre Genese der Plättchen schwer vereinbar, da die Erythrocyten des strömenden Blutes unter normalen Verhältnissen keinen meßbaren Gaswechsel haben. Es ist schwierig, sich vorzustellen, daß die atmenden Plättchen Abkömmlinge nicht atmender Erythrocyten sind.

ohne Beeinflussung der Erythrocytenzahlen hervorgerufen haben soll. Abgesehen davon, daß die unabhängig von den Erythrocytenwerten sich vollziehenden Schwankungen der Plättchenkurve nicht sehr für die erythrocytäre Genese der Plättchen im Schillingschen Sinne sprechen, kann auch das Absinken der Blutplättchen nicht als sicherer Ausdruck einer spezifischen Serumwirkung gedeutet werden, da nach den Untersuchungen von Degwitz ähnliche Wirkungen auch mit Injektionen beliebiger Eiweißarten und z. B. auch mit Tuberkulin erzielt werden können. Irgend eine Beweiskraft kommt somit den Versuchen von Le Sourd und Pagniez sowie Sacerdotti überhaupt nicht zu, sie lassen, wie auch Degwitz viel überzeugender dargetan hat, nur den Schluß zu, daß die Blutplättchen in der Zirkulation stärkste Schwankungen in ihrer Zahl erfahren können, ohne daß die Erythrocyten des Blutes irgendwelche Beeinflussungen aufzuweisen brauchen[1]).

Gegenüber diesen Untersuchungen in vivo handelt es sich bei unseren Befunden um Ergebnisse des serologischen Reagenzglasversuches. Wir gingen bei unseren Untersuchungen von folgender Fragestellung aus: Es war zu prüfen, ob die mit einwandsfreien, reinen Zellaufschwemmungen hergestellten Immunsera neben den gattungsspezifischen Antikörpern auch zellspezifisch eingestellte Immunsubstanzen enthalten, und ob sich nicht mittels serologischer Methoden auch spezifische Strukturen der einzelnen Zellelemente aufdecken lassen, die über die Befunde histologischer Untersuchungsmethoden hinaus tiefere Einblicke in den Bau und die verwandtschaftlichen Beziehungen der drei Zellformen des Blutes gestatten.

Systematische Untersuchungen in dieser Richtung fehlen noch vollkommen. Es hängt dies wohl in erster Linie mit der Schwierigkeit zusammen, Leukocyten und Blutplättchen in der erforderlichen Reinheit und Menge für die Zwecke der Immunisierung und serologischen Untersuchung zu gewinnen. Soweit in der Literatur überhaupt Untersuchungen über Leukocyten-Immunsera (vgl. Metschnikoff, Besredka, Leschke, ferner die Zusammenfassungen von Landsteiner, Sachs, Fleischmann und Davidsohn) vorliegen, beschäftigen sie sich mit der Wirkung auf Leukocyten, ohne daß Fragen der Spezifität der Reaktionen im einzelnen überhaupt angeschnitten werden. Nur Besredka betont die hämolytische Wirkung seiner durch Knochenmark und Lymphdrüseninjektionen gewonnenen Sera; doch

1) Bei Sacerdotti findet sich außerdem eine kurze Notiz, daß ein »Antiplättchenserum« auf Erythrocyten nur schwach agglutinierend wirkte und daß ein »Antierythrocytenserum« ohne Wirkung auf Blutplättchen gewesen sei.

ist bei der Art seiner Technik eine Reinheit seiner Zellsuspensionen sicher auszuschließen. Die in den Blutplättchen mancher Tiere vorhandenen bakteriziden Stoffe für Milzbrand, die Plakanthrakozidine von Gruber und Futaki sind für die uns hier beschäftigende Frage ohne Belang.

Zur Herstellung unserer Immunsera haben wir Kaninchen mit reinen Suspensionen von Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen des Menschen immunisiert. Die so gewonnenen Immunsera wurden dann gegenüber den drei als Antigen benutzten Zellgruppen des Blutes geprüft. Die Erythrocyten wurden nach dem Defibrinieren des Blutes in der üblichen Weise gewaschen, die nach dem Zentrifugieren sich auf dem Erythrocytensediment weißlich absetzende Leukocytenschicht wurde mit einem flachen Spatel unter gleichzeitigem Neigen des Zentrifugenglases zusammen mit der anliegenden Erythrocytenschicht abgetragen. Die erforderlichen Leukocytenmengen lieferte uns ein Fall mit hochgradiger Pyurie bei doppelseitiger Nierentuberkulose, bei dem sehr erhebliche Mengen von polynukleären Leukocyten ohne Beimengungen von Erythrocyten entleert wurden. Nach dem Abzentrifugieren des Harns wurden die Leukocyten mehrmals mit Kochsalzlösung gewaschen und mit Kochsalzlösung zu entsprechender Dichte aufgefüllt. Die Reingewinnung der Blutplättchen in ausreichender Menge war demgegenüber recht mühevoll, zumal ohne Rücksicht auf Materialeinbuße gearbeitet wurde, um eine völlige Reinheit der Plättchenaufschwemmung zu gewährleisten. Der Arbeitsgang zur Plättchengewinnung war so, daß am Tage vorher aus der gestauten Armvene etwa 80 bis 100 ccm Menschenblut in 4—5 sterilen Reagenzröhrchen aufgefangen wurden, die vorher mit 2 ccm 10%igem Natriumzitrat in physiologischer Kochsalzlösung beschickt worden waren. Nachdem das Blut im Eisschranke etwa 10—15 Stunden sedimentiert hatte, wurde das Plasma unter Zurücklassung einer 1 cm dicken Plasmazone oberhalb des Erythrocytensedimentes abpipettiert, in besondere, ganz spitz ausgezogene Röhrchen überführt und hierauf zunächst ungefähr 5 Minuten langsam, dann mindestens 20 Minuten mit 2500—3000 Umdrehungen zentrifugiert. Es setzen sich danach zunächst die letzten, noch im Plasma suspendierten roten Blutkörperchen in der Kuppe des Zentrifugenröhrchens und darüber als dicke, weiße Schicht die Blutplättchen ab. Mit fein ausgezogener Kapillare wird diese Plättchenschicht vorsichtig abgehoben, mit 1% Natriumzitrat in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, zentrifugiert und nach mikroskopischer Kontrolle der Reinheit des Plättchensedimentes schließlich auf das entsprechende Volumen mit 1% Natriumzitrat in physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Nur Plättchenaufschwemmungen mit völliger Abwesenheit von Erythrocyten und Leukocyten wurden zur Immunisierung verwendet, auch Plättchensuspensionen mit deutlicher makroskopischer Spontanagglutination wurden für die serologischen Versuche verworfen. Die rein gewaschene, für die Versuche fertige Plättchenaufschwemmung zeigt bei mikroskopischer Durchsicht ein ungeheures Gewimmel der kleinen, eckigen bis runden Scheiben, ohne daß sich Erythrocyten oder Leukocyten nachweisen lassen.

Von der einwandsfreien Reinheit unserer Plättchensuspensionen gibt das folgende Mikrophotogramm ein deutliches Bild (vgl. Abb. 1).

Man sieht im Photogramm des Burri-Präparates ausschließlich gleichmäßig verteilte, zum Teil gequollene Plättchen ohne Beimengungen von roten und weißen Blutkörperchen.

Da die Immunisierung mit menschlichen Erythrocyten beim Kaninchen vorzugsweise die Bildung von Hämagglutininen, weniger von Hämolysinen zur Auslösung bringt, haben wir bei der Prüfung der Spezifität der erzeugten Immunsera besonders die immunisatorisch gebildeten Zellagglutinine in den Kreis unserer Untersuchungen

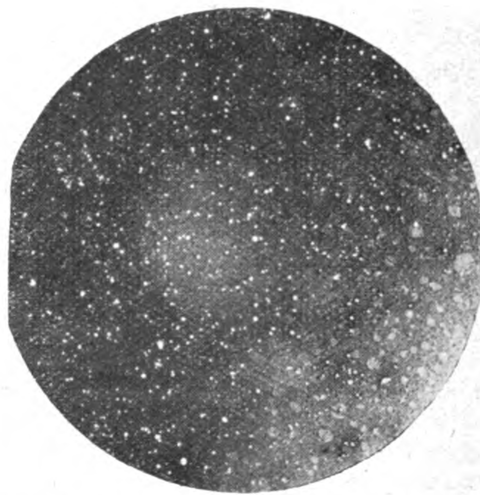


Abb. 1 (Obj. 8,5 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

gezogen. Prüft man zunächst ein in der angegebenen Weise hergestelltes Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum auf seine Immunagglutininwirkung gegenüber Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen, so ergibt sich folgendes Resultat:

Versuch 1.

Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

12. I. 1921. 8 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intravenös.

20. I. 1921. 10 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 27. I. 1921 $^1/_2$ Stunde 56^0. Zu jeder Röhrchenreihe je 1 ccm 5$^0/_0$ige Erythrocytenaufschwemmung, bzw. je 1 ccm Leukocyten- oder Plättchenaufschwemmung. Ablesung des Resultates nach 2stündigem Aufenthalt der Röhrchen bei 37^0 im Brutschrank und Aufenthalt im Eisschrank bis zum nächsten Tage.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocytenagglutination	Plättchen-agglutination
1. 1,0 1/10	komplett	stark — fast komplett	fast 0
2. 0,75 1/10	»	» — »	0
3. 0,5 1/10	»	stark	0
4. 0,25 1/10	»	stark — mäßig	0
5. 1,0 1/100	»	» — »	0
6. 0,75 1/100	»	» — »	0
7. 0,5 1/100	»	mäßig	0
8. 0,25 1/100	stark	sehr schwach	0
9. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum agglutiniert nicht nur Erythrocyten, sondern auch Leukocyten bis zu beträchtlichen Verdünnungen (0,25 1/100). Dagegen werden die Blutplättchen selbst durch die im Versuch angewandten stärksten Serumkonzentrationen nicht in nennenswerter Weise zur Verklumpung gebracht.

Zu einem entsprechenden Ergebnis führte der folgende

Versuch 2.

Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

12. I. 1921. 8 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intravenös.
20. I. 1921. 10 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intraperitoneal. Blutentnahme und Prüfung des Serums am 1. II. 1921. Versuchsanordnung wie bei Versuch 1.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocyten-agglutination	Plättchen-agglutination
1. 1,0 1/10	komplett	komplett	0?
2. 0,75 1/10	»	stark	0
3. 0,5 1/10	»	»	0
4. 0,25 1/10	»	mäßig — stark	0
5. 1,0 1/100	fast komplett	» — »	0
6. 0,75 1/100	mäßig	sehr schwach	0
7. 0,5 1/100	mäßig — schwach	fast 0	0
8. 0,25 1/100	0	0	0
9. 1,0 1/10000	0	0	0
10. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: Auch in diesem Versuche agglutiniert das Erythrocyten-Immunserum nicht nur rote, sondern auch weiße Blutkörperchen in höheren Verdünnungen, dagegen werden die Plättchen auch

durch die stärkste angewandte Serumdosis nicht oder kaum beeinflußt.

Auch der folgende Versuch 3 zeigt das gleiche, mit den Versuchen 1 und 2 übereinstimmende Resultat.

Versuch 3.

Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

20. I. 1921. 10 ccm gewaschene Erythrocyten intraperitoneal, ebenso am 24. II. und 28. II. 1921.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 12. III. 1921. Versuchsanordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocyten-agglutination	Plättchen-agglutination
1. $1{,}0^1/_{10}$	komplett	stark	0
2. $0{,}75^1/_{10}$	»	»	0
3. $0{,}5^1/_{10}$	»	mäßig — stark	0
4. $0{,}25^1/_{10}$	»	mäßig	0
5. $1{,}0^1/_{100}$	»	mäßig — schwach	0
6. $0{,}75^1/_{100}$	»	schwach	0
7. $0{,}5^1/_{100}$	»	»	0
8. $0{,}25^1/_{100}$	fast komplett	0	0
9. $1{,}0^1/_{1000}$	schwach	0	0
10. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: Auch dieses Erythrocyten-Immunserum entfaltet trotz seiner beträchtlichen agglutinatorischen Wirkung auf Erythrocyten und auch Leukocyten keine nennenswerte Wirkung auf Blutplättchen. Selbst eine Serumdosis, die 40 mal größer ist als die, eine fast komplette Erythrocytenagglutination bewirkende Serummenge, vermag keine Plättchenagglutination hervorzurufen.

Es zeigen somit die Versuche 1—3 übereinstimmend, daß die durch Vorbehandlung mit Menschenerythrocyten erzeugten Immunagglutinine auf rote und weiße Blutkörperchen — auf letztere ein wenig schwächer — eingestellt sind, dagegen auf Blutplättchen keine nennenswerte agglutinatorische Wirkung ausüben.

Zur weiteren Veranschaulichung der hier sich ergebenden Verhältnisse seien die folgenden Mikrophotogramme wiedergegeben, welche das Versuchsresultat des Versuchs 3 bei einer Serumverdünnung von $0{,}25^1/_{100}$ fixieren (vgl. Versuch 3, 8).

Das Mikrophotogramm links oben gibt den Zustand der Erythrocytenaufschwemmung, dasjenige rechts oben den der Leuko-

cytensuspension und das darunter befindliche Mikrophotogramm das Verhalten der Plättchenaufschwemmung nach Beendigung des Versuchs wieder. Man sieht die roten Blutkörperchen bei dieser Verdünnung noch stark agglutiniert, während die Leukocyten- und die Plättchenaufschwemmung bei dieser Konzentration des Erythrocyten-Immunserums keine Veränderungen gegenüber den Kontrollen ohne Serumzusatz aufweisen (vgl. Abb. 2).

Es fragt sich nun weiter, ob die etwas geringere agglutinatorische Beeinflussung der Leukocyten durch das Erythrocyten-Immunserum, wie sie in allen drei Versuchen im Vergleich zur Erythrocytenagglutination in die Erscheinung tritt, im Sinne einer relativen

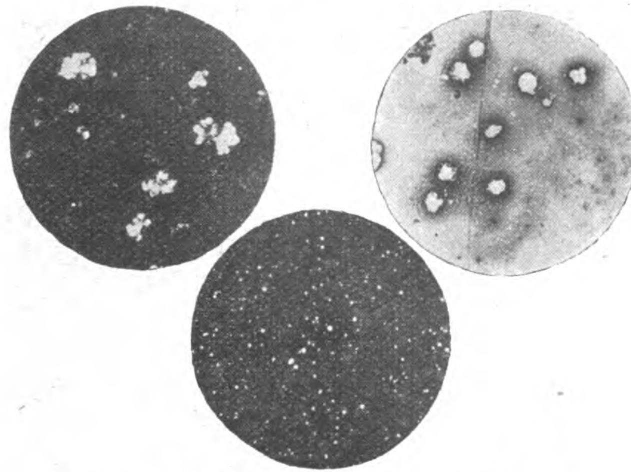


Abb. 2 (Obj. 8,5 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

Spezifität des Erythrocyten-Immunserums auch gegenüber den weißen Blutkörperchen aufzufassen ist, oder ob nicht hier ganz andere Vorgänge eine Rolle spielen. Man könnte nämlich den Einwand machen, daß das fast völlige Ausbleiben einer Plättchenagglutination und die etwas geringere Agglutination der Leukocyten in den oben wiedergegebenen Versuchen überhaupt nicht das Ergebnis verschieden ablaufender spezifischer Immunitätsreaktionen sei, sondern einfach auf einer geringeren konstitutionellen Agglutinabilität der Leukocyten und der Blutplättchen beruhe. Daß dieser Einwand nicht zu Recht besteht, und daß in der Tat in den geschilderten Befunden verschiedenartige serologische Strukturen der drei Formelemente des Blutes zum Ausdruck kommen, geht aus den folgenden Versuchen mit Sicherheit hervor. Hier zeigt sich nämlich, daß von einer herabgesetzten Agglutinabilität der Blutplättchen und der Leukocyten nicht die Rede sein kann, und daß bei Verwendung von Leukocyten-

und Blutplättchen-Immunseris eine starke Agglutination der weißen Blutkörperchen- und der Plättchenaufschwemmungen im Gegensatz zu den Erythrocyten stattfindet. Wir geben in dem Versuch 4 das Resultat eines Versuchs mit Leukocyten-Immunserum wieder, das durch mehrfache intraperitoneale Injektion von gewaschenen menschlichen Leukocyten (vgl. oben) in Kaninchen gewonnen worden war.

Versuch 4.

Menschenleukocyten-Kaninchen-Immunserum.

14. II. 1921. 10 ccm dichte gewaschene Leukocytenaufschwemmung intraperitoneal, ebenso am 24. II. und 28. II. 1921.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 12. III. 1921. Versuchsanordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocytenagglutination	Plättchen-agglutination
1. $1{,}0^{1}/_{10}$	mäßig	komplett	mäßig
2. $0{,}75^{1}/_{10}$	schwach	stark — fast komplett	stark
3. $0{,}5^{1}/_{10}$	0	stark	»
4. $0{,}25^{1}/_{10}$	0	»	»
5. $1{,}0^{1}/_{100}$	0	mäßig	»
6. $0{,}75^{1}/_{100}$	0	mäßig —, schwach	»
7. $0{,}5^{1}/_{100}$	0	wohl 0	»
8. $0{,}25^{1}/_{100}$	0	0	»
9. $1{,}0^{1}/_{1000}$	0	0	sehr schwach
10. $0{,}75^{1}/_{1000}$	0	0	»
11. Kontrolle	0	0	»

Ergebnis: Durch Leukocyten-Immunserum werden Leukocyten und Plättchen stark agglutiniert, während Erythrocyten auch durch starke Serumkonzentrationen nur eine geringe Verklumpung erfahren.

Es geht hieraus zweierlei hervor:

1. Das Ausbleiben der Plättchenagglutination und die etwas geringere Agglutination der weißen Blutkörperchen gegenüber der starken Erythrocytenagglutination in den Versuchen 1—3 kann nicht auf eine native verminderte Agglutinabilität von Leukocyten und Blutplättchen zurückgeführt werden, sondern ist der Ausdruck von Spezifitätsdifferenzen der drei Immunsera.

2. Das Ausbleiben der Blutplättchenagglutination bei Verwendung von Erythrocyten-Immunseris und die starke Plättchenagglutination durch Leukocyten-Immunserum spricht dafür, daß zwischen Leukocyten und Blutplättchen größere Übereinstimmungen in der

antigenen Struktur bestehen als zwischen Erythrocyten und Blutplättchen.

Die folgenden Mikrophotogramme (vgl. Abb. 3) geben ein Übersichtsbild über das Versuchsergebnis bei Verwendung von $0{,}25\,{}^{1}/_{10}$ Leukocyten-Immunserum (vgl. Versuch 4, 4). Die Erythrocyten erfahren hier keine Agglutination (links oben) durch die angewandte Dosis des Leukocyten-Immunserums, dagegen werden umgekehrt wie beim Erythrocyten-Immunserum Leukocyten- und Blutplättchenaufschwemmungen durch die gleiche Serummenge stark agglutiniert (Leukocytenagglutination rechts oben, Blutplättchenagglutination unten).

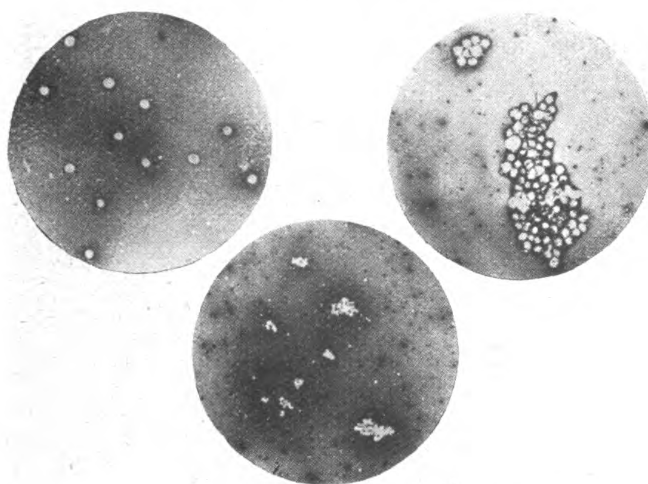


Abb. 3 (Obj. 8,5 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

Zeigen die vorangehenden Versuche, daß zwischen Leukocyten oder, wie wir allgemeiner sagen möchten, zwischen den Zellen des myeloischen Systems und den Blutplättchen nähere strukturverwandtschaftliche Beziehungen bestehen als zwischen roten Blutkörperchen und Blutplättchen, so wird dieses Ergebnis durch die folgenden Versuche mit Menschenplättchen-Immunserum weiter gewichtig gestützt.

Versuch 5.

Menschenblutplättchen-Kaninchen-Immunserum.

12. I. 1921. 5 ccm dichte Blutplättchenaufschwemmung intravenös, ebenso am 15. und 17. I. 1921.

Am 20. und 21. I. 1921 dichte Plättchenaufschwemmung intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 27. I. 1921. Versuchsanordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocytenagglutination	Plättchen-agglutination	
1. $1{,}0\,^1/_{10}$	sehr schwach	stark — fast komplett	stark	feinflockige Agglutination (1.–5.)
2. $0{,}75\,^1/_{10}$	0	» — » »	»	
3. $0{,}5\,^1/_{10}$	0	stark	»	
4. $0{,}25\,^1/_{10}$	0	stark — mäßig	mäßig	
5. $1{,}0\,^1/_{100}$	0	mäßig — stark	»	
6. $0{,}75\,^1/_{100}$	0	schwach	0	
7. $0{,}5\,^1/_{100}$	0	0	0	
8. $0{,}25\,^1/_{100}$	0	0	0	
9. Kontrolle	0	0	0	

Ergebnis: Die agglutinierende Kraft des Plättchen-Immunserums richtet sich in ausgesprochener Weise vornehmlich gegen Leukocyten und Blutplättchen, während die Erythrocyten agglutinatorisch auch bei starken Serumkonzentrationen nur in sehr geringem Maße beeinflußt werden.

Versuch 6.

Menschenblutplättchen-Kaninchen-Immunserum.

8. und 10. II. 1921. 5 ccm dichte Blutplättchenaufschwemmung intravenös.

Am 14., 17. und 19. II. 1921 dichte Plättchenaufschwemmung intraperitoneal.

Am 24. II. 1921 Blutplättchenaufschwemmung intravenös, am 28. II. 1921 intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 12. III. 1921. Versuchsanordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocyten-agglutination	Plättchen-agglutination
1. $1{,}0\,^1/_{10}$	komplett	komplett	komplett
2. $0{,}75\,^1/_{10}$	fast komplett	»	»
3 $0{,}5\,^1/_{10}$	» »	fast komplett	»
4. $0{,}25\,^1/_{10}$	stark	» »	»
5. $1{,}0\,^1/_{100}$	mäßig	stark	»
6. $0{,}75\,^1/_{100}$	sehr schwach	stark — mäßig	»
7. $0{,}5\,^1/_{100}$	0	mäßig — stark	stark
8. $0{,}25\,^1/_{100}$	0	mäßig	mäßig — stark
9. $1{,}0\,^1/_{10000}$	0	schwach	mäßig
10. $0{,}75\,^1/_{1000}$	0	fast 0	mäßig — schwach
11. $0{,}5\,^1/_{1000}$	0	0	schwach
12. $0{,}25\,^1/_{1000}$	0	0	sehr schwach
13. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: In diesem Versuche tritt auch eine nicht unerhebliche Agglutination der Erythrocyten durch das Plättchen-Immunserum bei stärkeren Serumverdünnungen in die Erscheinung. Wir lassen es offen, ob es sich hierbei um den Ausdruck einer Mitagglutination infolge einer Rezeptorengemeinschaft artgleicher Zellelemente handelt oder ob doch den zur Immunisierung verwendeten Plättchensuspensionen vielleicht vereinzelte Erythrocyten beigemengt gewesen sind, die bei den häufig vorgenommenen Injektionen zur immunisatorischen Auslösung von spezifischen Hämagglutininen geführt haben (vgl. hierzu unsere späteren Bindungsversuche). Jedenfalls ist auch in diesem Versuche eine deutlich stärkere agglutinatorische Beeinflussung von Leukocyten und Blutplättchen durch das Plättchen-Immunserum gegenüber den Erythrocyten festzustellen. Vergleicht man die Endtiter, bei denen noch eine makroskopisch deutlich nachweisbare Agglutination der drei Formelemente des Blutes durch Plättchen-Immunserum in die Erscheinung tritt, so werden hier Leukocyten etwa 3 mal, Erythrocyten etwa 30 mal schwächer als die Blutplättchen agglutiniert.

Zur Veranschaulichung der spezifischen Plättchenagglutination durch das Plättchen-Immunserum sei das folgende Mikrophotogramm wiedergegeben, das die Verklumpung der Plättchensuspension nach Einwirkung einer Serumdosis von $0{,}75^{1}/_{100}$ zeigt (vgl. Abb. 4).

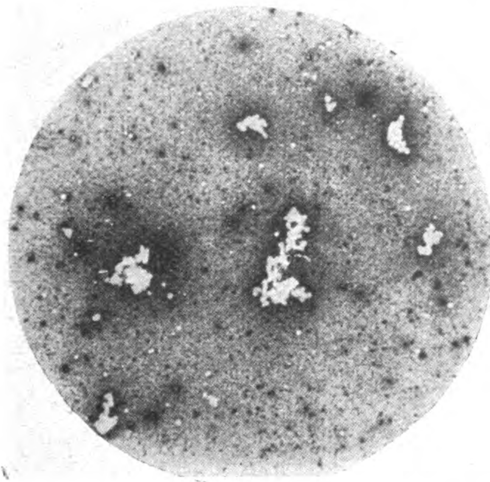


Abb. 4 (Obj. 5,4 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

Man kann also in Zusammenfassung der Versuche 1—6 bisher folgendes sagen: Die mit roten Blutkörperchen immunisatorisch erzeugten Agglutinine wirken hauptsächlich auf rote Blutkörperchen,

daneben auf weiße Blutkörperchen, kaum dagegen auf Blutplättchen. Die mit Leukocyten und Blutplättchen erzeugten Immunsera wirken vorzugsweise auf Leukocyten und Blutplättchen, wesentlich geringer oder kaum auf rote Blutkörperchen. Nach dem Ausfall dieser Immunitätsreaktionen darf man daher wohl (nach Ablehnung noch später zu behandelnder Einwände) auf gewisse nähere zellverwandtschaftliche Beziehungen zwischen Blutplättchen und den Zellen des leukopoetischen Systems schließen, während sich aus dem Ausfall des serologischen Versuches keine engeren strukturbiologischen Übereinstimmungen zwischen Erythrocyten und Blutplättchen ergeben.

Für die näheren strukturbiologischen Beziehungen zwischen den Zellen des leukopoetischen Systems und den Blutplättchen lassen sich auch aus dem Bindungsversuch weitere Stützen gewinnen. Prüft man nämlich nach der üblichen Technik durch Untersuchung des abzentrifugierten Abgusses das Bindungsvermögen der drei Formbestandteile des Blutes gegenüber den durch sie erzeugten Immunkörpern, so ergibt sich, wie aus der folgenden tabellarischen Übersicht 7 hervorgeht, daß im Gegensatz zu den Erythrocyten das Bindungsvermögen der Leukocyten für Plättchenagglutinine dem Bindungsvermögen der Blutplättchen fast gleichkommt, und daß die Erythrocytenagglutinine des Erythrocyten-Immunserums von Leukocyten und Blutplättchen deutlich schwächer als von Erythrocyten gebunden werden.

Versuch 7.

Von 10 agglutinierenden Einheiten des	Erythrocyten	Leukocyten	Blutplättchen
Erythrocyten-Immunserum vom 1. II. 1921.	10	6	5
Blutplättchen-Immunserum vom 12. III. 1921.	2	9	fast 10

Es zeigt sich also in diesen Bindungsversuchen, daß die mit Blutplättchen immunisatorisch ausgelösten Antikörper eine wesentlich stärkere Affinität zu Blutplättchen und zu den Zellen des leukopoetischen Systems als zu den roten Blutkörperchen besitzen, und daß sowohl Blutplättchen- wie Leukocytenaufschwemmung gegenüber den Immunagglutininen des Erythrocyten-Immunserums eine geringere Avidität als die Erythrocyten aufweisen. Es war nun weiter in dem Bindungsversuche mit Erythrocyten-Immunserum bemerkenswert, daß

trotz der Bindung von 5 hämagglutinierenden Einheiten an die Blutplättchenaufschwemmung keine Plättchenagglutination erfolgte. Stimmt dieses Ergebnis auch mit dem Resultat unserer Versuche 1—2 überein, in denen eine nennenswerte Blutplättchenagglutination durch das sonst gut wirksame Erythrocyten-Immunserum nicht erfolgte, so spricht doch dieser Befund weiter auch dafür, daß die hämagglutinatorischen Immunsubstanzen mit den plakagglutinatorischen Immunkörpern wohl nicht identisch sein dürften, daß also Hämagglutinine und Plakagglutinine auf verschiedenartige antigene Strukturgruppen der Zellen zurückgehen.

II.

Sprechen die geschilderten Befunde[1]) dafür, daß zwischen den Blutplättchen und den Zellen des leukopoetischen Systems hinsichtlich der serologischen Struktur allem Anschein nach engere Beziehungen bestehen als zwischen Blutplättchen und Erythrocyten — wie im Lichte der Ehrlichschen Rezeptorenlehre diese Beziehungen zum plastischen Ausdruck gebracht werden können, wird noch zu diskutieren sein —, so läßt sich doch gegen die Verwertbarkeit unserer Ergebnisse ein Einwand erheben, dem wir wohl durch die folgenden Untersuchungen gerecht geworden sind und den auch Schilling gegen unsere Resultate bei menschlichem Blut erhoben hat.

Sind im Sinne der Nukleoidtheorie und im Sinne der Schillingschen Lehre die Plättchen Kernreste, so könnte man sich vorstellen, daß bei der Immunisierung mit Blutplättchen sich besonders Antikörper gegen Kernsubstanzen bilden, die sowohl an den Blutplättchen, wie an den kernhaltigen Leukocyten, nicht aber an den nach dem Defibrinieren von den Plättchenkernresten befreiten Erythrocyten Angriffsorte zu finden brauchen. Dementsprechend brauchen die Plättchenimmunsera, wie wir dies in unseren Versuchen gefunden haben, die Erythrocyten nicht oder nicht erheblich zu agglutinieren. Die Mitagglutination, die die Leukocyten durch Blutplättchenimmunsera erfahren und die Agglutinatiou, die umgekehrt auch die Plättchen durch Leukocyten-Immunsera erfahren, könnte dann gleichfalls als Aus-

1) Nach Abschluß unserer Untersuchungen am menschlichen Blut erschien eine Arbeit von Bedson (Journ. of pathol. and bacteriol. Bd. 24, Nr. 4, S. 469 bis 476), der sich mit der gleichen serologischen Fragestellung beim Meerschweinchenblut beschäftigte. Die methodischen und technischen Fehler der Arbeit sind vielfältiger Art. So bewirkt allein schon die Verwendung nicht ganz reiner Zellaufschwemmungen unkontrollierbare Fehlerquellen. Die im folgenden beschriebenen Versuche am Hühnerblut sind daher zugleich eine erneute Bestätigung für die Allgemeingültigkeit unserer am Menschenblut gewonnenen Ergebnisse.

druck einer spezifischen Einwirkung von »Kernsubstanz-Antikörpern« auf die Kernsubstanzen der Zellelemente aufgefaßt werden. Von der gleichen Vorstellung aus wäre es auch begreiflich, daß die Erythrocyten-Immunsera, die mit den roten, von Kernsubstanzen freien Blutkörperchen erzeugt sind, keine oder nur geringe Wirkung auf die im Sinne Schillings an Kernsubstanzen reichen Blutplättchen entfalten. Die auf serologischem Wege sich anscheinend ergebenden strukturellen Übereinstimmungen zwischen Blutplättchen und Leukocyten brauchten somit nicht Ausdruck verwandtschaftlicher Beziehungen zu sein, sondern konnten auch einfach durch gewisse Übereinstimmungen der chemischen Zusammensetzung beider Zellformen vorgetäuscht sein.

Um diesem Einwande zu begegnen, daß die geschilderten Versuchsergebnisse lediglich Ausdruck der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Kernsubstanzen seien, wie sie in Leukocyten und Plättchen enthalten sind, jedoch gerade in den Erythrocyten durch den Austritt der Kernreste als Plättchen nach Schilling fehlen, dehnten wir unsere Untersuchungen auch auf kernhaltiges Vogelblut, d. h. Hühnerblut aus. Hier lag die Möglichkeit vor, die Beziehungen auch von kernhaltigen Blutkörperchen zu Plättchen bzw. ihnen entsprechenden Zellen im serologischen Versuch zu prüfen und den geschilderten Einwand auf seine Stichhaltigkeit zu untersuchen.

Hierbei ergibt sich allerdings zunächst die Frage, ob wir den Plättchen des Säugetierblutes den dritten Formbestandteil des Blutes der niederen Vertebraten, die sogenannten Spindelzellen, gleichsetzen dürfen. Die Frage nach der Bedeutung und Herkunft dieser Zellen und ihrer Stellung zu den Blutplättchen der Mammalier ist fast so alt, wie die Untersuchungen über die Plättchen selbst. Was ihre Funktion betrifft, so geht das übereinstimmende Urteil aller maßgebenden Autoren heute dahin, daß die Spindelzellen des Vogelblutes die gleiche biologische Rolle, wie die Plättchen bzw. die Megakaryocyten im Blut der Säugetiere spielen. Was die Genese der Spindelzellen angeht, so ist der Stand der Frage heute so, daß eine große Reihe von Autoren — wir nennen nur Bizzozzero, Dekhuyzen, Rieß, Pappenheim, Kasarinoff, Werzberg — die Spindelzellen für eine Zellart sui generis hält, vor allem aber eine Entstehung aus den Erythrocyten scharf ablehnt. Dieser Anschauung steht auf der einen Seite Schilling gegenüber, der analog seiner erythrocytärkaryogenen Plättchentheorie die Spindelzellen als hämoglobinlose, gealterte kernhaltige Erythrocyten auffaßt. Auf der anderen Seite setzt Wright auf Grund vergleichender Studien die Spindelzellen (Thrombo-

cyten) der Vögel den allerdings fixen Megakaryocyten der Mammalier gleich, da er in ihrem Zytoplasma ähnliche Körnelungen wie bei den Mammaliern fand. Ebenso wie nach ihm die Plättchen bei den Säugern durch Abschnürungen des Zytoplasmas der Knochenmarksriesenzellen entstehen, sah er auch bei den Thrombocyten der Vögel durch Plasmaabschnürung rundliche, plättchenähnliche Gebilde mit granulierter Mittelmasse und hyaliner Randzone entstehen, die bereits von Eisen als Plasmocyten beschrieben und durch Giglio-Tos und Pappenheim bestätigt worden waren. Mit dieser Anschauung stellt er gleich wie in der Plättchenfrage der Schillingschen erythrocytären eine leukocytäre Abstammungslehre entgegen. Die Lehre von der Herkunft der Spindelzellen befindet sich somit auf der gleichen Entwicklungsstufe wie die Lehre von der Genese der Plättchen.

Es ergab sich somit für unsere weiteren Versuche folgende Fragestellung: Unsere serologischen Versuche hatten die Blutplättchen im Hinblick auf ihre serologische Struktur dem leukopoetischen System nahegerückt und gegen eine nähere Verwandtschaft mit den roten Blutkörperchen gesprochen — vorausgesetzt, daß es sich nicht lediglich auf Grund des vielleicht karyogenen Charakters der Blutplättchen (Schilling) um Reaktionen gegen Kernsubstanzen gehandelt hatte. War nur dieses der Fall, dann mußten nach Verwendung der kernhaltigen roten Blutkörperchen und der kernhaltigen Spindelzellen — gealterten, kernhaltigen Erythrocyten nach Schilling — zur Erzeugung spezifischer Antisera stärkste verwandtschaftliche Beziehungen im serologischen Versuche zutage treten. Das Ausbleiben der Reaktionen trotz des beiderseitigen Vorhandenseins von Zellkernen mußte gegen die erythrocytogene Natur der Spindelzellen entscheiden und zeigen, daß auch die Resultate unserer Menschenblutversuche nicht durch Kernsubstanzen bedingt worden waren, sondern auf stammesverwandtschaftlichen Beziehungen beruhten, welche die Blutplättchen den Abkömmlingen des Systems der weißen Zellen naherücken.

Zur Gewinnung der Antisera in der folgenden Versuchsreihe mit Vogelblut wurde im großen ganzen die gleiche Arbeitsweise, wie oben geschildert, beobachtet: Hühnerblut stand uns durch einen Geflügelschlachthof in beliebigen Mengen zur Verfügung. Die stärkere Gerinnungstendenz und die Gefahr des Überwucherns von Bakterien in der heißen Jahreszeit zwangen uns zu gewissen methodischen Änderungen ohne prinzipielle Bedeutung. Wir verwandten als gerinnungshemmendes Medium, das gleichzeitig das Wachstum der Bakterien unterdrücken sollte, 3 % Fluornatrium in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 : 10 Blut. Ferner warteten wir nicht die spontane Sedimentierung ab, sondern trennten die

Erythrocyten mit den Leukocyten von dem Plasma mit den Spindelzellen durch fraktioniertes Zentrifugieren. Bei der anschließenden Auswaschung des Plasmas wurde das Fluornatrium durch Kochsalzlösung ersetzt. Es gelang auch bei dieser Methode, eine praktisch völlige Reinheit des Injektionsmaterials zu erzielen. Die zur Immunisierung erforderlichen Erythrocyten wurden wie früher durch Defibrinieren und Waschen gewonnen, wobei nach dem ersten Zentrifugieren die oberste weißliche Schicht, in der sich die Leukocyten absetzen, abgegossen bzw. mit dem Spatel entfernt wurde. Zur Immunisierung verwandten wir wieder Kaninchen. In den folgenden Versuchen 8 und 9 sind unsere Resultate wiedergegeben.

Versuch 8.

Hühnererythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

30. V. 1921. 5 ccm gewaschene Hühnererythrocyten intravenös.
6. VI. 1921. 5 » » » »
13. VI. 1921. 10 » » » intraperitoneal.
Blutentnahme und Prüfung des Serums am 20. VI. 1921 $^1/_2$ Stunde 56°.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Spindelzellen-agglutination
1. 1,0 $^1/_{10}$	komplett	0
2. 0,75 $^1/_{10}$	»	0
3. 0,5	»	0
4, 0,25 $^1/_{10}$	»	0
5. 1,0 $^1/_{100}$	»	0
6. 0,75 $^1/_{100}$	»	0
7. 05 $^1/_{100}$	»	0
8. 0,25 $^1/_{100}$	fast komplett	0
9. 1,0 $^1/_{1000}$	schwach	0
10. 0,75 $^1/_{1000}$	0	0
11. Kontrolle	0	0

Ergebnis: Das für Hühnererythrocyten hochwertige Erythrocyten-Immunserum agglutiniert die Spindelzellen des Hühnerblutes auch in den verwendeten starken Konzentrationen bis 1,0 $^1/_{10}$ nicht.

Es besteht somit eine ausgesprochene Spezifität des Hühnererythrocyten-Immunserums gegenüber den roten Blutkörperchen, während die Spindelzellen trotz ihres Kerngehaltes innerhalb der in dem Versuch gewahrten quantitativen Bedingungen überhaupt nicht beeinflußt werden. Das Ausbleiben der Spindelzellenagglutination bei hochwertigem Erythrocytenantiserum spricht somit gegen einen näheren zellverwandtschaftlichen Zusammenhang zwischen Spindelzellen und roten Blutkörperchen und spricht im besonderen

gegen die Schillingsche Annahme, daß die Spindelzelle ein gealterter hämoglobinloser Erythrocyt sei. Zugleich ergibt sich aus dem vorliegenden Befund für unsere früheren Ergebnisse am menschlichen Blut, daß die serologisch erschlossenen engeren Beziehungen zwischen den Zellen des leukopoetischen Systems und den Blutplättchen in der Tat Ausdruck strukturbiologischer Verwandtschaftsbeziehungen sind, und daß die Anwesenheit von Kernsubstanzen in den Zellen nicht von entscheidender Bedeutung für den Ausfall der Immunitätsreaktionen ist.

Ein prinzipiell gleiches Ergebnis erhielten wir auch, als wir Kaninchen mit kernhaltigen Stromata der Hühnererythrocyten immunisierten, aus denen wir durch Saponin-Behandlung das Hämoglobin entfernt hatten. Es resultiert hierbei schließlich ein gelbweißer Bodensatz vom makroskopischen Aussehen des Eiters. Wenn wir auch mit diesen Stromata nicht ein so hochwertiges Immunserum wie mit Hühnererythrocyten erzielten, so war doch auch dieses »Stroma-Kern«-Immunserum spezifisch auf Hühnererythrocyten und ihre Stromata eingestellt, ohne die kernhaltigen Spindelzellen zu beeinflussen. Aus dieser Versuchsanordnung geht vielleicht noch deutlicher hervor, wie wenig der Kernsubstanzgehalt von Zellantigenen den Charakter eines Immunserums beherrscht und welche tiefgehenden Differenzen der serologischen Struktur auch zwischen kernhaltigen Vogelerythrocyten und den Spindelzellen des Vogelblutes bestehen.

Zeigten die bisher angeführten Versuche, daß die durch Hühnererythrocyten immunisatorisch ausgelösten Antikörper keine wesentliche Wirkung auf die Spindelzellen entfalten, so wird in Analogie zu den Erfahrungen mit Menschenplättchen-Immunserum (vgl. Versuch 5 und 6) aus dem folgenden Versuchsbeispiel 9 ersichtlich, daß umgekehrt auch durch die Immunisierung mit Spindelzellen Antikörper auftreten, die nicht oder kaum auf die roten Blutkörperchen des Huhnes eingestellt sind.

Es geht aus diesem Versuche hervor, daß das **Spindelzellen-Immunserum Spindelzellen noch bis zu starken Verdünnungen agglutiniert, während Hühnererythrocyten auch in einer vierzigmal stärkeren Konzentration durch das gleiche Serum keine beachtenswerte Agglutination erfahren.** Es werden somit durch die Immunisierung mit Spindelzellen Antikörper ausgelöst, die wohl auf die Spindelzellen, aber auf Erythrocyten nur in geringfügigem Grade eingestellt sind. Ergab sich aus unseren Versuchen mit Hühnererythrocyten-Immunserum und Hühnerstromata-Immunserum, daß die antigenen, zur Bildung von Hämagglutininen

Versuch 9.

Hühnerspindelzellen-Kaninchen-Immunserum.

22. VI. 1921. Hühnerthrombocyten intraperitoneal.
24. VI. und 30. VI. 1921. Hühnerthrombocyten intravenös.
Blutentnahme und Prüfung des Serums am 7. VII. 1921.

Serummengen	Erythrocyten-agglutination	Spindelzellenagglutination
1. $1{,}0\,{}^1/_{10}$	Spur	komplett
2. $0{,}75\,{}^1/_{10}$	0	»
3. $0{,}5\,{}^1/_{10}$	0	»
4. $0{,}25\,{}^1/_{10}$	0	»
5. $1{,}0\,{}^1/_{100}$	0	»
6. $0{,}75\,{}^1/_{100}$	0	»
7. $0{,}5\,{}^1/_{100}$	0	»
8. $0{,}25\,{}^1/_{100}$	0	»
9. $1{,}0\,{}^1/_{1000}$	0	Spur von Spontanagglutination
10. Kontrolle	0	Spur von Spontanagglutination

führenden Strukturgruppen der Erythrocyten zum mindesten nur rudimentär in den Spindelzellen vertreten sind, so sprechen die Ergebnisse des Versuchs 9 dafür, daß offenbar die Spindelzellen über eigene, ihnen eigentümliche antigene Gruppen, im Ehrlichschen Sinne über Rezeptoren verfügen, die wiederum in stärkerer Ausprägung den Erythrocyten fremd sind. Auch dieser Versuch spricht somit gegen die Schillingsche Theorie der erythrocytär-karyogenen Genese der Spindelzellen und beweist zugleich von neuem, daß die einfache Anwesenheit von Kernsubstanzen in den Zellen die Spezifität der Immunitätsreaktionen nicht in Frage stellt.

III.

Den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen am Vogelblut bildete die Frage, ob die aus den Versuchen 4—6 sich ergebenden näheren strukturbiologischen Beziehungen zwischen menschlichen Blutplättchen und den Zellen des leukopoetischen Systems etwa nur serologischer Ausdruck der den beiden Zellformen zukommenden Kernsubstanzen sein könnten. Nachdem wir jetzt diese Möglichkeit auf Grund der Resultate beim kernhaltigen Hühnerblut ablehnen können, nachdem wir weiter gezeigt haben, daß Erythrocyten und Blutplättchen bzw. Spindelzellen in ihrer serologischen Struktur beträchtliche Unterschiede aufweisen, gelangen wir nunmehr in Zusammenfassung unserer Gesamtergebnisse zu folgenden Anschauungen

über die serologische Struktur der Blutplättchen und ihrer verwandtschaftlichen Beziehungen zum serologischen Bau der Erythrocyten und der Zellen des leukopoetischen Systems:

Hierbei ist noch folgendes vorauszuschicken: Wenn wir im folgenden den Vorstellungen über den serologischen Bau der Blutplättchen die Ehrlichsche Vorstellungswelt der Rezeptorentheorie zugrunde legen, so soll die Einführung der Rezeptoren nur ein plastisches Bild geben, nichts anderes bedeuten als ein ordnendes Prinzip. Die Rezeptoren dokumentieren sich

1. durch die Auslösung spezifischer Immunkörper und

2. durch die Bindung der Immunkörper an die ihnen entsprechenden Strukturgruppen der Zellen. Während die Antikörperbindung für sich allein noch kein sicherer Beweis für die Anwesenheit von Rezeptoren zu sein braucht (vgl. Morgenroth und Rosenthal), ist die Immunkörperbildung stets an die Existenz von Rezeptoren gebunden. Das Auftreten gleichartiger Immunkörper nach Immunisierung mit verschiedenen Antigenen setzt somit gleiche Rezeptorengruppen, die Bildung verschiedenartiger Antikörper differente Rezeptoren in den zur Immunisierung verwendeten Zellen voraus. Damit würde sich auf Grund unserer Ergebnisse im Sinne der von Ehrlich und Morgenroth angebahnten Lehre von der Pluralität der Rezeptoren folgendes Bild der Rezeptorenstruktur ableiten lassen:

Wir bezeichnen als E-Rezeptor die für die roten Blutkörperchen besonders charakteristische antigene Strukturform, die zur immunisatorischen Ausbildung der spezifischen Hämagglutinine Veranlassung

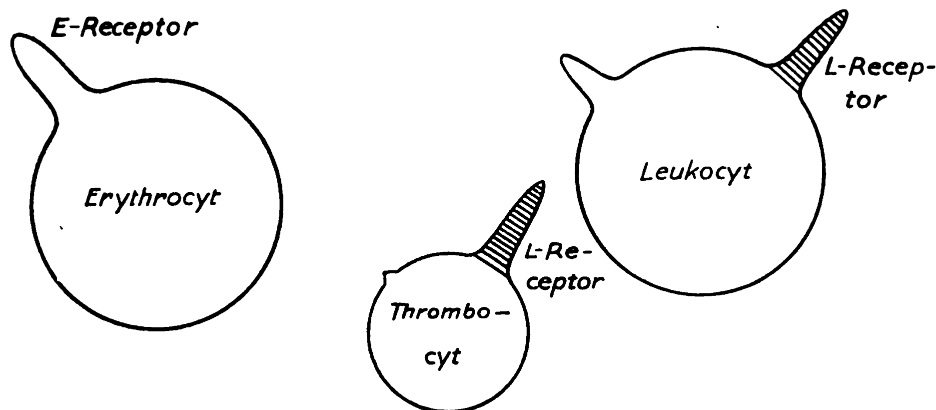


Abb. 5.

gibt, und grenzen ihm gegenüber den L-Rezeptor als verschieden ab, der bei parenteraler Einverleibung von Blutplättchen und Leukocyten

die Produktion von plättchenagglutinierenden Immunsubstanzen, von Plakagglutininen, bewirkt. Die Berechtigung hierfür ergibt sich daraus, daß Erythrocyten-Immunserum nicht oder wenig Blutplättchen und Spindelzellen beeinflußt, während umgekehrt Plättchenimmunserum und Spindelzell-Immunserum nicht oder kaum rote Blutkörperchen zur Agglutination bringt (vgl. Versuch 1—3, 8, 5, 9). Da nun Leukocyten-Immunserum (vgl. Versuch 4) rote und weiße Blutkörperchen als auch Blutplättchen stark agglutiniert, so folgert hieraus im Sinne der Ehrlich-Morgenrothschen Lehre, daß in den Leukocyten sowohl antigene Gruppen vom Typus der E-Rezeptoren wie der L-Rezeptoren vertreten sein müssen. Mit der Anwesenheit des E-Rezeptors auch in den Leukocyten wird es verständlich, daß die Erythrocyten-Immunsera nicht nur auf Erythrocyten, sondern auch auf die weißen Blutkörperchen agglutinatorisch einwirken, während das Fehlen bzw. die mangelnde Ausbildung des E-Rezeptors in den Thrombocyten das Ausbleiben der Plättchen- und Spindelzellenagglutination durch Erythrocyten-Immunsera erklärt (Versuch 1—3, 8). Umgekehrt macht das Fehlen bzw. die geringe Ausprägung des E-Rezeptors in den Blutplättchen und die Anwesenheit des L-Rezeptors in ihnen es begreiflich, daß Plättchenimmunsera nicht nur Plättchen, sondern auch Leukocyten stark agglutinieren, während Erythrocyten durch Plättchenimmunsera kaum oder ganz beträchtlich schwächer beeinflußt werden (Versuch 1—6).

Mit anderen Worten: Der für die Thrombocyten des Blutes charakteristische L-Rezeptor ist auch in den Zellen des leukopoetischen Systems, nicht jedoch in den roten Blutkörperchen deutlich ausgebildet.

Aus diesen Feststellungen ergeben sich folgende weitere Schlüsse:

Zwischen Erythrocyten einerseits und Blutplättchen sowie Spindelzellen andererseits bestehen erhebliche Differenzen der Rezeptorenstruktur, die gegen einen näheren zellverwandtschaftlichen Zusammenhang und gegen eine erythrocytäre, bzw. erythrocytär-karyogene Abstammung der Blutplättchen sprechen.

Zwischen den Zellen des leukopoetischen Systems und Blutplättchen lassen sich wichtige Übereinstimmungen der Rezeptorenstruktur nachweisen, die für nähere verwandtschaftliche Beziehungen und mehr im Sinne einer leukocytären Genese der Blutplättchen sprechen.

Zu welchen Zellen des leukopoetischen Systems im einzelnen die Blutplättchen in engerer zellverwandtschaftlicher Beziehung stehen,

darüber gestatten unsere Versuche keinerlei Rückschlüsse. Berücksichtigen wir aber am Ende unserer Ausführungen, daß nach den Befunden von Wright, Naegeli und Oelhafen, von Aschoff, Schridde, Ogata u. a. die Megakaryocyten dem System der weißen Zellen angehören, so liefern die vorangehenden Untersuchungen auch über den Weg des serologischen Experimentes eine neue Stütze zugunsten der bisher nur histologisch begründeten Wrightschen Theorie von der leukocytär-megakaryocytogenen Abstammung der Blutplättchen und gegen die Lehre von ihrer erythrocytären-karyogenen Genese.

Literatur.

Ausführliche Literaturübersichten finden sich bei den mit * versehenen Arbeiten.

Brieger, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38, S. 1053. — *Degwitz, Folia hämat. 1920, Bd. 25, Hft. 3. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1920, Bd. 11, Hft. 3/4, S. 144—155. — Ehrlich und Morgenroth, Berlin. klinische Wochenschrift 1901, Nr. 21, S. 569. — *Fleischmann und Davidsohn, Folia serologica 1908, Bd. 1, Hft. 3. — *Landsteiner, Handbuch der Biochemie von Oppenheimer, Bd. 2, 1, S. 542. — Leschke. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1913, Bd. 16, Hft. 5/6. — Le Sourd et Pagniez, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1910, T. 68, S. 35 und 74. — Morawitz und Loeber, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 432. — Morgenroth und Rosenthal, Biochem. Zeitschrift 1912, Bd. 39, S. 97. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1919. Das Blut in Aschoff, Lehrbuch der path. Anatomie 1919. — Oelhafen, Fol. hämat. 1914, Bd. 18, S. 171. — Ogata, Zieglers Beiträge 1912, Bd. 52, S. 1. — Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90. — Rosenthal und Falkenheim, Kongreß für innere Medizin 1921. — *Sachs, Hämolysine des Blutserums. (Cytotoxische Sera.) In Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorganismen, Bd. 2, 2, S. 793. — Sacerdotti, Arch. d. ital. Biol. 1911, T. 56. Anatomischer Anzeiger 1900, Bd. 17 und 18, Ergänzungsband. Arch. Sc. med. Torino Vol. 35, S. 127—148. — *Schilling, Fol. hämat. 1912, Bd. 14, Hft. 2, S. 155. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49. Ebenda 1921, Nr. 7 und 30. — *Schridde, Anat. Hefte 1907, Bd. 94, S. 33. — *Werzberg, Fol. hämat. 1910, Bd. 10, Hft. 2, S. 368. — Winogradow, Ebenda Bd. 18, S. 207 — Wright, Virchows Archiv 1906, Bd. 186. Journ. of Morph. 1910, Bd. 21.

XIII.

Aus dem Institut für vegetative Physiologie und dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln.

Von

Otto Riesser und S. M. Neuschlosz.

II. Über die durch Nikotin und Kaliumsalze ausgelöste Erregungskontraktur des Froschmuskels und über die rezeptive Substanz Langleys.

(Aus dem Institut für vegetative Physiologie der Universität Frankfurt a. M.)

Von

Otto Riesser.

(Mit 9 Kurven.)

In der ersten Arbeit dieser Reihe[1]) wurde die Wirkung des Azetylcholins auf den in Sauerstoff-durchströmter Ringerlösung suspendierten Froschgastrocnemius beschrieben. Durch Erregung eines in der Gegend des Nerveintrittes angehäuften Substrates (»rezeptive Substanz«) wirkend, führt das Azetylcholin in Konzentrationen von 1 : 200000 oder 1 : 100000 zu einer Dauerverkürzung des Muskels, die ohne Schädigung der kontraktilen Substanz viele Stunden lang in der Giftlösung bestehen bleiben kann, durch Rückbringen des Muskels in reine Ringerlösung sofort verschwindet und durch Atropin 1 : 1000, Novokain 1 : 1000 und Kurare 1 : 10000 verhindert oder aufgehoben wird. Aus den Kurareversuchen ergab sich, daß die Azetylcholinwirkung von dem Zustande der indirekten motorischen

1) Schmiedebergs Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 1.

Erregbarkeit ganz unabhängig ist. Der ganze Verlauf der Erscheinungen, und vor allem das Verhalten gegenüber Kurare, zeigt nun, worauf ich schon in der vorigen Arbeit hinwies, eine auffallende Übereinstimmung mit den Muskelwirkungen des Nikotins, wie sie von Langley[1]) und teilweise auch von Böhm[2]) beschrieben worden sind.

Während aber das Azetylcholin in den niedrigen, kontrakturerregenden Konzentrationen die kontraktile Substanz, also vor allem die direkte elektrische Erregbarkeit, ganz intakt läßt, sehen wir, daß das Nikotin schon nach ganz kurzer Einwirkung die Erregbarkeit herabsetzt oder aufhebt, und daß die hierin zum Ausdruck kommende schädigende Wirkung auf die kontraktile Substanz bei längerer Einwirkung des Giftes, besonders schnell aber bei höheren Konzentrationen, bis zur irreversiblen Starre des Muskels führen kann. Die primäre Erregungskontraktur, von der Neuralregion her ausgelöst, und die sekundäre Schädigungskontraktur gehen ohne scharfe Grenze ineinander über und erschweren so die Deutung der Erscheinungen. Dennoch ist Langley dazu gelangt, klar zu unterscheiden zwischen der Erregungskontraktur, stimulation change, wie er es nennt, und der Wirkung auf die general muscle substance (die kontraktile Substanz). Nur die erstere wird, wie er in seiner letzten Arbeit über dieses Thema[3]) betont, durch Kurare antagonistisch beeinflußt. Um die Ergebnisse, die ich an dem viel übersichtlicher wirkenden Azetylcholin gewann, auch auf die Deutung der Nikotinwirkung übertragen zu können, habe ich mich bemüht, die Übereinstimmung im Verhalten verdünnter Nikotinlösungen und des Azetylcholins gegenüber dem Froschgastrocnemius sicher zu stellen.

I. Die Wirkung des Nikotins auf den Froschgastrocnemius.

Die Versuchsanordnung war genau die gleiche wie in den früheren Versuchen mit Azetylcholin. Stets wurden Temporarien benutzt. Die Erscheinungen der Nikotinwirkung auf verschiedene Muskeln des Frosches sind zwar von Langley eingehend beschrieben worden, indessen erschwert die Fülle der von ihm registrierten Beobachtungen die Übersicht, und Versuchsanordnung und Gesichtspunkte seiner Untersuchungen sind vielfach so verschieden von den von mir gewählten, daß ich eine Reihe einfacher Experimente noch zu schildern habe.

---

1) Journal of physiol. 1914, Bd. 48, S. 73 und frühere Arbeiten.
2) Schmiedebergs Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 265.
3) Journal of physiol. 1914, Bd. 48.

Am besten arbeitet man mit Lösungen von Nikotin 0,5 : 1000. Stets wurde das Nikotin mit HCl genau neutralisiert. Langley hat mit freiem Nikotin gearbeitet, und da er häufig 1%ige Lösungen verwandte, so muß die Reaktion der Lösungen sehr deutlich alkalisch gewesen sein. Höhere Konzentrationen als 0,5 : 1000 machen zu schnell irreversible Substanzschädigungen und schließlich Starre. Bei der gewählten niedrigeren Konzentration hat man dagegen die meiste Aussicht, die primäre Erregungskontraktur verhältnismäßig rein zu erhalten. Diese zeigt genau den gleichen Verlauf wie die Azetylcholinkontraktur. Während aber in der Azetylcholinlösung die Verkürzung viele Stunden lang unverändert oder doch nur langsam abnehmend bestehen bleibt, dauert die Verkürzung unter der Einwirkung des Nikotins nur geringe Zeit an. Sehr bald beginnt die Erschlaffung, um so schneller, je empfindlicher der Muskel und je höher die Konzentration des Nikotins ist. Gleichzeitig beginnt die Lähmung des Muskels für direkte elektrische Reizung. Diese bleibt auch bei den geringsten, Kontraktur erregenden Konzentrationen nicht aus und tritt meist selbst dann mehr oder weniger schnell und intensiv ein, wenn nach nur kurzer Behandlung mit Nikotin der Muskel wieder in reine Ringerlösung gebracht wird. In solchen Fällen sieht man die direkte elektrische Erregbarkeit in der Ringerlösung allmählich bis zu einem Minimum abnehmen, um dann wieder allmählich anzusteigen, bis sie nach 2—4 Stunden wieder ganz normal geworden ist. Dabei zeigt sich nun, daß während der Dauer der herabgesetzten elektrischen direkten Erregbarkeit auch die Kontrakturerregbarkeit gegenüber Nikotin selbst (schon von Langley beobachtet) und auch gegenüber Azetylcholin verloren gegangen ist, und daß sie erst wiederkehrt, wenn auch die elektrische Erregbarkeit wieder annähernd normal geworden ist. Andererseis kann man aber auch feststellen, daß in Fällen, wo die direkte elektrische Erregbarkeit durch das Nikotin noch wenig gelitten hat, dennoch die Kontrakturerregbarkeit schon erloschen ist, um erst nach längerem Auswaschen des Muskels mit reiner Ringerlösung wiederzukehren. Es scheint also die Kontrakturerregbarkeit viel empfindlicher gegen längere Nikotinwirkung zu sein als die elektrische, direkte Erregbarkeit.

Die gesamten geschilderten Erscheinungen, wie sie zumeist auch schon von Langley beschrieben wurden, lassen sich in folgender Weise erklären: Zunächst erregt das Nikotin die Substanz der Neuralregion und bedingt dadurch die Erregungskontraktur. Sehr bald aber beginnt die schädigende Wirkung auf die kontraktile Substanz. Diese Wirkung ist eine zweifache: Sie betrifft sowohl die Kontraktur-

erregbarkeit durch Gifte, wie die Erregbarkeit für direkte elektrische Reizung. Trotz fortbestehender Erregung der Substanz der Neuralregion verliert also die kontraktile Substanz mehr und mehr ihre Kontraktionsfähigkeit, sie wird gelähmt und erschlafft allmählich. In weiterem Fortschreiten der schädigenden Wirkung des Nikotins auf die kontraktile Substanz kommt es zur Störung des Muskelstoffwechsels und in ihrem Gefolge schließlich zur Starre.

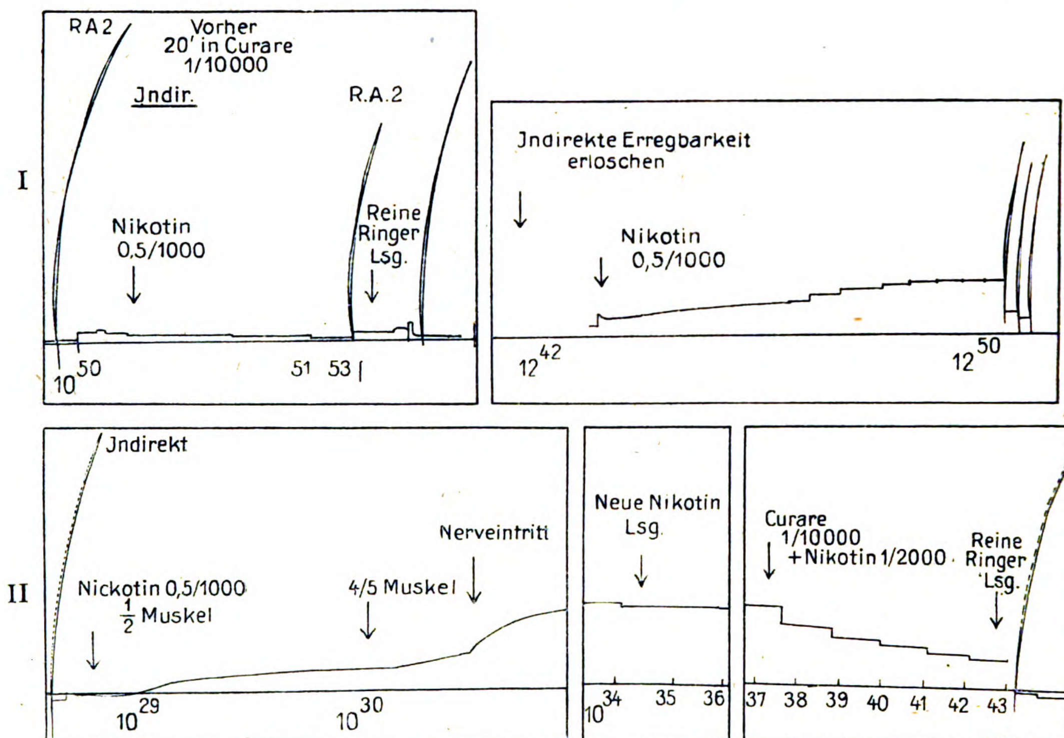
II. Der Antagonismus Nikotin—Kurare in seiner Bedeutung für die Frage der Kurarewirkung und über die Natur der rezeptiven Substanz.

Seit seinen ersten Versuchen war es Langley aufgefallen, daß die primäre Erregungskontraktur, welche Nikotin bedingt, durch eine Wirkung auf die Gegend der Nerveintrittsstelle ausgelöst wird. An Froschmuskeln, auf die er Tropfen von Nikotin an verschiedenen Stellen aufsetzte, verfolgte er unter der Lupe diese Erscheinung. Es scheint mir, daß bei diesen Untersuchungen die schädigende Wirkung und die alkalische Reaktion der zumeist angewandten stärkeren Giftlösungen die Deutung der Erscheinungen erschwert und beeinträchtigt hat. Mit Hilfe des Gastrocnemiuspräparates läßt sich der Sachverhalt erheblich einfacher zeigen, und zwar genau so und mit demselben Ergebnis wie in den Versuchen mit Azetylcholin. Während also Eintauchen des Muskels mit Ausschluß der Gegend des Nerveintrittes nur geringfügige Verkürzung verursacht, tritt bei Berührung der Giftlösung mit der Neuralregion sofort schnelle und starke Verkürzung ein, und die gesamte Erscheinung macht auf den Beobachter durchaus den Eindruck eines Erregungsvorganges. Taucht man andererseits nur das Ende des Muskels in die Giftlösung, an welchem der Nerv eintritt, so erhält man sofort maximale Verkürzung (Kurve 1, 2 und 4).

Wir haben in der ersten Mitteilung den Angriffspunkt der Kontrakturerregung, von dem wir bisher nur die Lokalisation, nicht aber die Natur wissen, im Anschluß an Langley »rezeptive Substanz« oder Substanz der Neuralregion genannt. Doch hat Langley den Begriff der »rezeptiven Substanz« ursprünglich nicht anatomisch gefaßt. Er verstand vielmehr darunter eine Art von Seitenkette des Muskeleiweißes, welche die Reaktion der Gifte mit der Muskelsubstanz vermittle. Es handelte sich also ursprünglich um eine Art chemischen Begriffes, und die auffällige Lokalisation der erregbaren Substanz in der Gegend der Nervendigungen fand dabei nur eine untergeordnete Berücksichtigung. Dennoch hat man immer wieder unter dem

Eindruck der so auffälligen Tatsachen die rezeptive Substanz und das anatomische »neuromuskuläre« Substrat der Neuralregion miteinander in Beziehung gebracht, und die nähere Betrachtung wird zeigen, daß man damit das Rechte traf. Da diese interessanten Fragen indessen mit dem Antagonismus Nikotin—Kurare und seiner Deutung durch Langley aufs engste zusammenhängen, und da sie insbesondere verknüpft sind mit den Vorstellungen dieses Forschers über den Angriffspunkt des Kurare am Muskel, so muß dieser Antagonismus näher betrachtet werden.

Zunächst ist festzustellen, daß der Verlauf und die Bedingungen des Antagonismus Nikotin—Kurare, wie er von Langley und auch von Böhm beschrieben wurde, in allen Einzelheiten mit den Erscheinungen des Antagonismus Azetylcholin—Kurare übereinstimmen. Eigene Versuche bestätigen dies erneut (Kurve 1). Die Tatsache, daß die



Kurve 1. Muskel I. Nach 20 Minuten Vorbehandlung in Kurare 1 : 10 000 bleibt 10^h 50′ Nikotin 0,5 : 1000 wirkungslos. 10^h 53′ Wechsel gegen reine Ringerlösung. 12^h 42′ ist die indirekte Erregbarkeit vollständig erloschen. Nikotin 0,5 : 1000 bewirkt indessen Kontraktur. — Muskel II. Nikotin 0,5 : 1000 wirkt nur sehr wenig von der Muskelsubstanz aus. Erst bei Berührung der Nerveintrittsstelle (10^h 31′) schnelle Verkürzung, die sich hier mehrere Minuten lang unverändert hält. Kurare 1 : 10 000 + Nikotin beseitigt in wenigen Minuten die Kontraktur fast ganz, ohne die indirekte Erregbarkeit zunächst zu beeinträchtigen.

kontrakturaufhebende Wirkung des Kurare mit seinem Einfluß auf die indirekte elektrische Erregbarkeit in keinem Zusammenhang steht, ist allerdings von jenen Autoren nicht so entschieden betont worden, als wir es hier tun möchten. Langley hat nun aber weiter gefunden, daß auch nach vollständiger Degeneration des Nerven das Nikotin eine typische Erregungskontraktur verursacht und daß Kurare auch an solchen Muskeln die Kontraktur aufhebt.

Daraus geht natürlich hervor, daß beide Wirkungen, sowohl die kontrakturerregende des Nikotins wie die kontrakturaufhebende des Kurare, an einem Substrat angreifen, das bei der Nervdegeneration intakt bleibt und daher dem Muskel selbst angehört. Von der Annahme ausgehend, daß es überhaupt nur eine Wirkung des Kurare auf den Muskel gebe, ist Langley in seinen Schlüssen noch weiter gegangen. Er identifiziert die bekannte Vernichtung der indirekten Erregbarkeit des Muskels durch Kurare mit der hemmenden Wirkung dieses Giftes auf die Nikotinkontraktur und kommt so notwendig zu dem Schluß, daß auch die bisher als eine Lähmung der motorischen Nervendigungen gedeutete Wirkung des Kurare auf die indirekte Erregbarkeit nicht an diesen Nervendigungen, sondern an einem dem Muskel zugehörigen Substrat angreife. Dieses Substrat ist es, das er im Sinne der Seitenkettentheorie Ehrlichs zunächst als »rezeptive Substanz« bezeichnet hat.

Langleys Schlußfolgerung scheint mir aber eine irrige zu sein. Vielmehr geht aus den Versuchen mit Azetylcholin und Kurare und den völlig identischen mit Nikotin und Kurare meines Erachtens mit Sicherheit hervor, daß es zwei ganz verschiedene Wirkungen des Kurare auf den Skelettmuskel gibt.

Die erste Wirkung richtet sich gegen die motorischen Nervendigungen, ist also nur so lange feststellbar, als diese noch erhalten sind. Die zweite Wirkung aber ist gegen die Erregungskontraktur gerichtet. So wie diese durch Erregung eines »neuromuskulären« Elementes ausgelöst wird, das nach Nervdurchschneidung nicht degeneriert, so muß auch die aufhebende Wirkung des Kurare von der Existenz und dem Zustand der motorischen Innervation unabhängig sein. Mag es sich nun dabei um eine Lähmung der rezeptiven Substanz selbst oder um eine Beeinflussung der kontraktilen Substanz handeln, jedenfalls ist diese Kurarewirkung eine Sache für sich, und die Lähmung der motorischen Nervendigungen hat nichts mit ihr zu tun. Inzwischen hat Langley selbst den chemischen Begriff der rezeptiven Substanz in dem ursprünglich von ihm an-

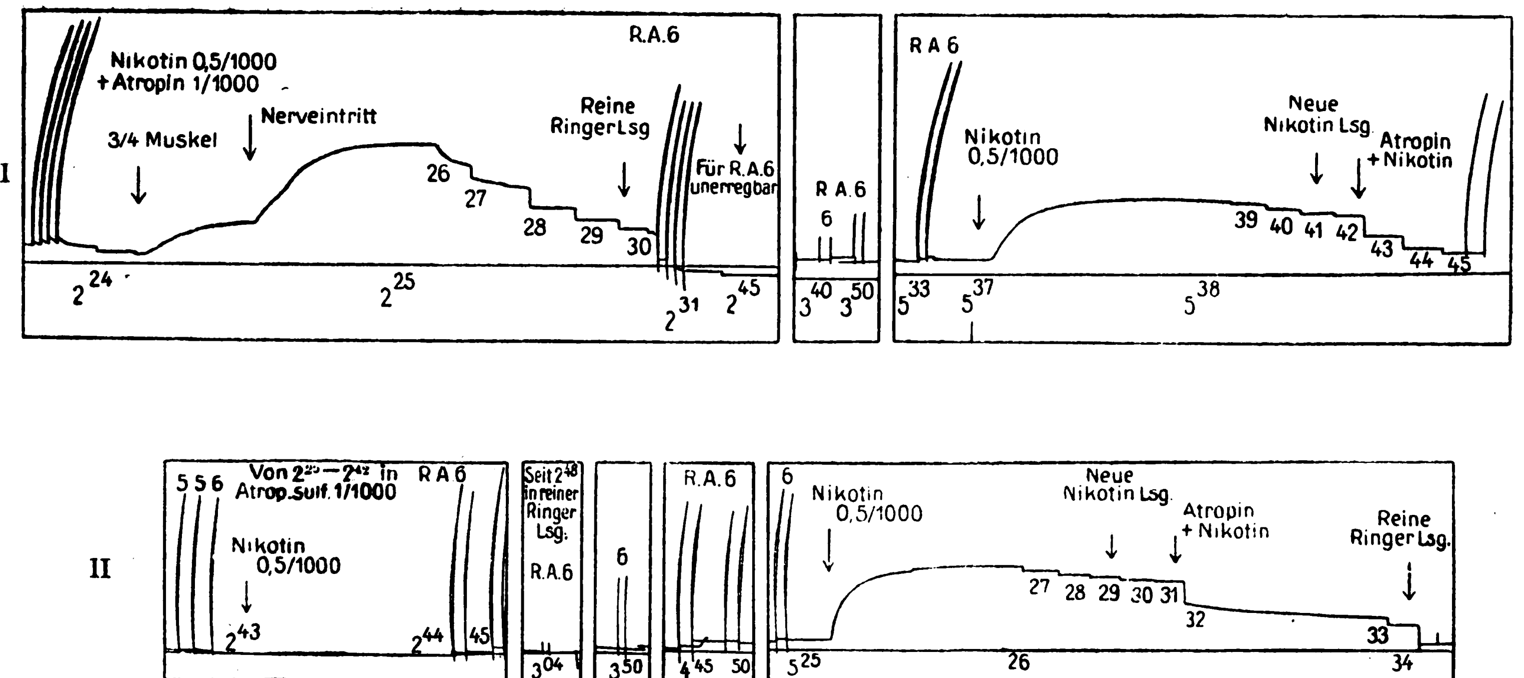
gewandten Sinne fallen gelassen. Er spricht in seiner neuesten Arbeit (a. a. O.) nur noch von der »Substanz der Neuralregion« und bekennt sich damit zu einer mehr anatomisch-funktionellen Deutung des neuromuskulären Apparates, ohne jedoch bisher einer genaueren Kennzeichnung dieses Elementes näherzutreten. Wenn wir selbst den Ausdruck rezeptive Substanz vorläufig beibehalten, so geschieht es, weil er sich eingebürgert hat, aber wir brauchen ihn nicht mehr im chemischen, sondern im anatomisch funktionellen Sinne.

Wir verstehen also unter rezeptiver Substanz ein in der Gegend der Nerveintrittsstelle angehäuftes, trophisch zum Muskel gehöriges, nervöses Element, das durch gewisse Gifte elektiv und unabhängig von dem Zustand des zentralmotorischen Neurons erregt wird und dessen Erregung zu einer Dauerverkürzung des Muskels führt. Der die Verkürzung bedingende, durch Erregung der rezeptiven Substanz ausgelöste Stoffwechselprozeß ist noch unbekannt. Vieles spricht dafür, daß er nicht identisch ist mit dem durch Reizung des motorisch-nervösen Apparates oder des von ihm versorgten kontraktilen Elementes ausgelösten Laktazidogenzerfall. Das in Angriff genommene Studium dieser wichtigen Frage wird zu zeigen haben, ob wir es hier mit einem Verkürzungsprozeß besonderer Art zu tun haben, der durch die Art des zugrunde liegenden Stoffwechselvorganges und durch seine Innervation eine Sonderstellung beansprucht.

III. Der Antagonismus Nikotin—Atropin und Nikotin—Novokain.

Wenn wir berechtigt sein sollen, die am Azetylcholin gewonnenen Schlüsse auf die Ergebnisse der Langleyschen Nikotinstudien zu übertragen, so müßte einerseits noch der Beweis erbracht werden, daß auch die Azetylcholinkontraktur nach Nervdegeneration genau so verläuft und genau so durch Kurare beseitigt wird, wie dies für die Nikotinkontraktur von Langley erwiesen wurde. Versuche dieser Art sind im Gange. Daß sie nach Erwarten ausfallen werden, scheint schon angesichts des gleichen Verhaltens der beiden Kontrakturen gegenüber Kurare höchst wahrscheinlich zu sein.

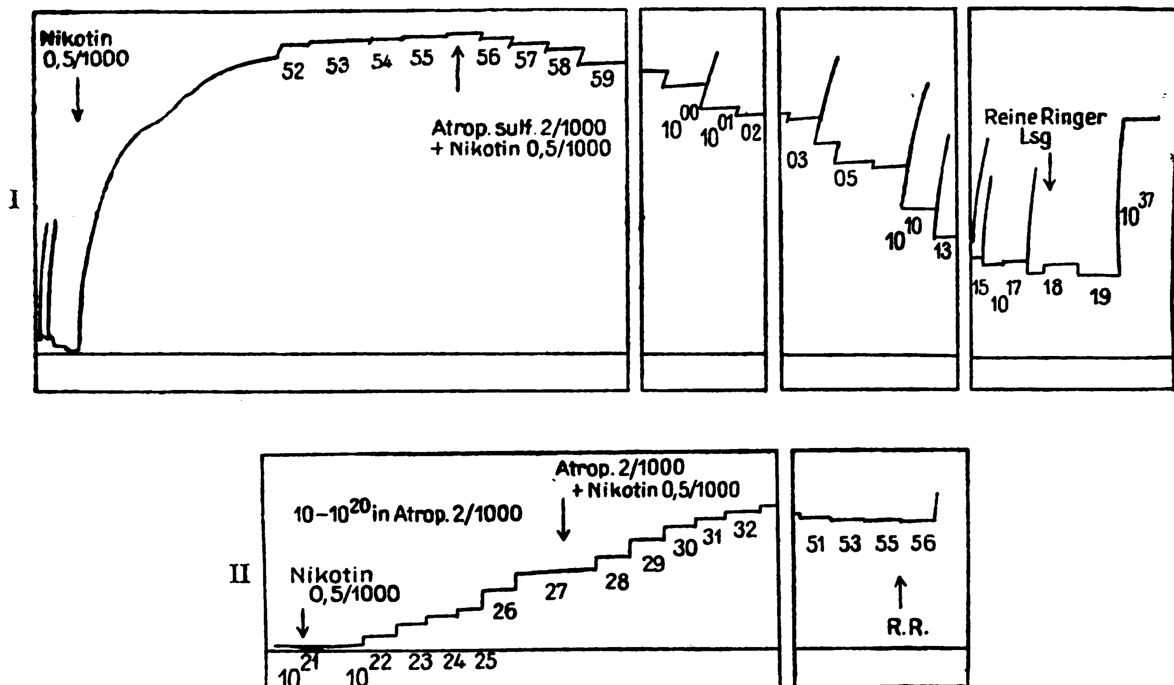
Eine weitere Bestätigung für die Identität der Nikotin- und Azetylcholin-Erregungskontraktur ergibt sich aus der Tatsache, daß nicht nur gegenüber Kurare, sondern ebenso gegenüber Atropin und Novokain beide Kontrakturformen sich völlig identisch verhalten. Ich mache nochmals darauf aufmerksam, daß die Versuche mit Nikotin sehr leicht durch die mehr oder weniger frühzeitig einsetzende Lähmung der kontraktilen Substanz und die allmählich einsetzende



Kurve 2. Muskel I. 2^h 24′ Nikotin 0,5 : 1000 + Atropin 1 : 1000. Nach Berührung der Nerveintrittsstelle schnelle Verkürzung, die infolge der Atropinwirkung schnell wieder zurückgeht. 2^h 30′ reine Ringerlösung. Die Erregbarkeit sinkt schnell ab, ist um 2^h 45′ erloschen und steigt dann unter häufiger Erneuerung der Ringerlösung wieder an. 5^h 33′ ist sie fast wieder normal. 5^h 37′ macht Nikotin typische Erregungskontraktur, die zunächst in der Nikotinlösung langsam zurückgeht, dann durch Atropin + Nikotin schnell verschwindet. — Muskel II. 2^h 25′—2^h 42′ mit Atropin. sulf. 1 : 1000 vorbehandelt. 2^h 43′ bleibt Nikotin wirkungslos. 2^h 48′ in reine Ringerlösung. Erregbarkeit nimmt weiter ab, hat 3^h 04′ ihr Minimum erreicht, nimmt unter häufigem Wechsel der Ringerlösung dann wieder zu und ist 5^h 24′ wieder normal. 5^h 25′ macht Nikotin 0,5 : 1000 gute Erregungskontraktur, die zunächst sehr langsam zurückgeht, um 5^h 31′ aber durch Atropin 1 : 1000 + Nikotin schnell beseitigt wird.

Schädigungskontraktur unklar werden, besonders wenn man mit höheren Konzentrationen arbeitet. Im allgemeinen geben aber neutrale Lösungen von Nikotin 0,5 : 1000 gute Resultate.

Die beigegebenen Kurven (Kurve 2) zeigen ohne weiteres die Übereinstimmung mit den entsprechenden Versuchen mit Azetylcholin und bedürfen keiner weiteren Diskussion. Kurve 3 ist insofern in-

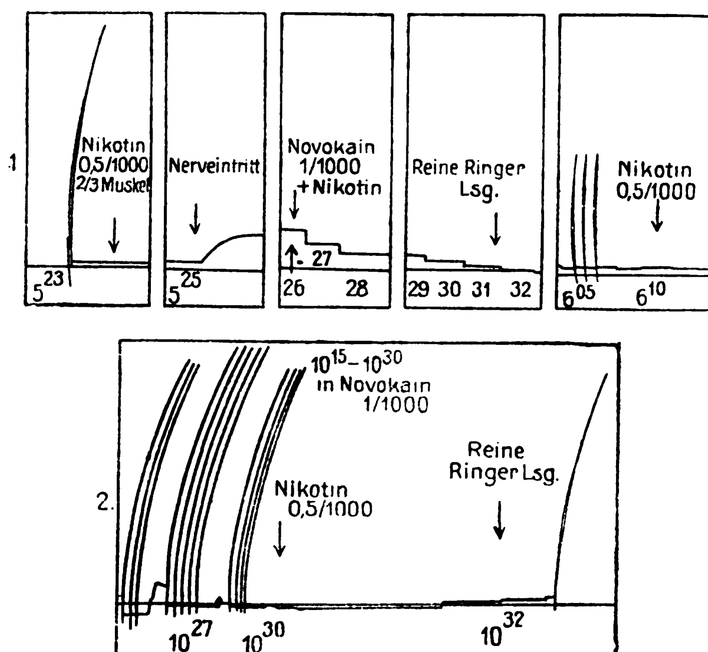


Kurve 3. Muskel I. 0,5 : 1000. Nikotin macht 9^h 51′ am Krötenmuskel intensive Erregungskontraktur. 9^h 55′ leitet Atropin 2 : 1000 + Nikotin die Erschlaffung ein. Diese schreitet, beschleunigt durch einzelne Reize, langsam weiter, ohne jedoch vollständig zu werden. Von 10^h 15′ an beginnt die zweite, die Starrekontraktur. — Muskel II. 20 Minuten mit Atropin vorbehandelt. Nikotin 0,5 : 1000 macht nun keine Erregungskontraktur. Dagegen tritt langsame Schädigungskontraktur ein, die durch Atropin nicht aufgehalten wird und allmählich in Starre übergeht.

teressant, als sie, an den besonders empfindlichen Krötenmuskeln gewonnen, zeigt, wie man durch Vorbehandlung mit Atropin die primäre Erregungskontraktur von der sekundären Schädigungskontraktur trennen kann. Muskel I war nicht mit Atropin vorbehandelt. Infolgedessen gab Nikotin 0,5 : 1000 eine außerordentlich intensive Erregungskontraktur. Die schnell einsetzende Lähmung der kontraktilen Substanz bringt den Muskel zuerst langsam, dann schneller zur Erschlaffung, und Atropin beschleunigt diese Erschlaffung zwar wenig,

aber merklich. Schließlich tritt, obwohl gegen reine Ringerlösung gewechselt wurde, die aus Langleys Arbeiten bekannte zweite irreversible Kontraktur, die Starre, ein.

Ganz anders sieht die Kurve des zweiten Muskels aus. Er war 20 Minuten mit Atropin vorbehandelt. Und nun sieht man, wie nach Einbringen in Nikotin die schnelle Kontraktion, die Erregungskontraktion, ausbleibt, während statt dessen eine sehr langsam und



Kurve 4. Muskel 1. Nikotin 0,5 : 1000 wirkt 5^h 23′ von der Muskelsubstanz aus zunächst gar nicht. Bei Berührung mit der Nerveintrittsregion 5^h 25′ sofortige Verkürzung. 5^h 26′ hebt Novokain 1 : 1000 + Nikotin 0,5 : 1000 die Kontraktur schnell auf. Von 5^h 31—6^h 09′ Auswaschen mit reiner Ringerlösung. Die Kontrakturerregbarkeit für Nikotin ist erloschen, eine Folge der Nikotinnachwirkung. — Muskel 2. Nach 15 Minuten Vorbehandlung mit Novokain 1 : 1000 bleibt Nikotin 0,5 : 1000 wirkungslos, bei gut erhaltener direkter elektrischer Erregbarkeit.

stetig fortschreitende Verkürzung sich geltend macht, die durch Atropin auch nicht im geringsten beeinflußt wird. Das ist die reine Schädigungskontraktur. Sie ist natürlich auch im Bilde der Kurve 1 enthalten, wird aber hier zunächst durch die primäre Erregungskontraktur verdeckt, macht sich nur insofern geltend, als die Atropinwirkung verringert erscheint, und kommt erst zum Schluß in Form der Starre zur Alleinherrschaft.

Genau wie das Atropin verhält sich auch das Novokain (Kurve 4), auch hierin ein genaues Gegenstück zu den Verhältnissen

bei der Azetylcholinkontraktur. Inzwischen haben auch E. Frank und R. Alexander Katz[1]) ganz unabhängig von mir die antagonistische Wirkung von Novokain gegen Nikotin am Muskel festgestellt. Ihre Kurven sind indessen nicht ohne weiteres für uns verwertbar. Sie haben gerade die Anfangsverkürzung nicht berücksichtigt, die für unsere Betrachtung das Wichtigste ist, und haben das Novokain erst auf der Höhe der Dauerkontraktur einwirken lassen. Auch hier bewirkt es einen Abstieg der Kurve, und ganz klar ist auch bei Frank die völlige Verhinderung der Wirkung kleiner Nikotindosen durch Vorbehandlung des Muskels mit Novokain. Seine Versuche am ganzen Tier bieten eine besonders klare Illustration der Verhältnisse.

Ich habe schon in meiner ersten Arbeit dargelegt, welche Bedeutung den Befunden über die Kontrakturaufhebung durch Novokain am isolierten Muskel im Hinblick auf die theoretischen Schlußfolgerungen zukommt, die E. Meyer und Weiler einerseits, Liljestrand und Magnus andererseits an die Beobachtung der Starreaufhebung durch Novokain geknüpft haben. E. Frank ist zu denselben Ergebnissen gekommen. Ich möchte indessen an dieser Stelle eingehender die Frage behandeln, wie wir uns eigentlich den Antagonismus von Atropin, Novokain und Kurare gegenüber der Erregungskontraktur zu erklären haben. Kolloidchemische Untersuchungen von Neuschlosz, die demnächst im Rahmen dieser Arbeiten erscheinen werden, haben neue Gesichtspunkte für die Beurteilung dieser Fragen erbracht. Die Einzelheiten müssen der erwähnten Publikation vorbehalten bleiben. So viel sei aber an dieser Stelle schon gesagt, daß a priori drei Typen des Antagonismus möglich sind. Entweder lähmt das Gift direkt die Angriffspunkte der Kontrakturerregung, also jenes nervöse Substrat im Muskel, das wir als rezeptive Substanz bezeichnen, oder es verdrängt, selber unwirksam, das erregende Gift von der Stelle seiner Wirkung, also von der rezeptiven Substanz, oder endlich, es lähmt die kontraktile Substanz und macht dadurch die weiter bestehende Erregung der rezeptiven Apparate unwirksam.

Es scheint nach den Versuchen von Neuschlosz, daß das Atropin lediglich durch Verdrängung wirkt, während dem Novokain eine direkte, verändernde Wirkung auf den Zustand der Muskelkolloide zukommt. Damit stehen die Beobachtungen am Muskel in bester Übereinstimmung, welche uns zeigen, daß Atropin die Erregbarkeit

---

1) Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 149.

des Muskels ungeschädigt läßt, während Novokain anscheinend die kontraktile Substanz unfähig zur Verkürzung macht. Diese Wirkung betrifft zuerst und außerordentlich schnell die Kontrakturerregbarkeit. Dann erst folgt allmählich die lähmende Wirkung auch auf die direkte elektrische Erregbarkeit. Beide Wirkungen sind glatt reversibel durch Auswaschen des Muskels mit reiner Ringerlösung. Aber auch hier tritt die Wiederherstellung der Funktion merklich schneller ein für die Kontraktur, als für die Zuckungsfähigkeit.

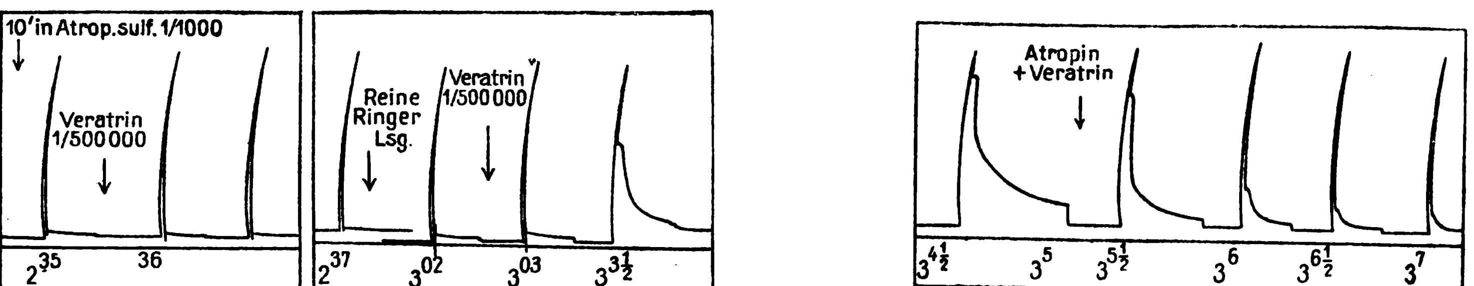
IV. Der Antagonismus Veratrin—Atropin und Veratrin—Novokain, und über den Mechanismus der Kontrakturaufhebung durch Novokain.

Wenn der Wirkungstypus der antagonistischen Gifte wirklich im wesentlichen auf Beeinflussung des Kolloidzustandes der Muskelzellen oder auf sonstigen rein physikalischen Prozessen beruht (Verdrängung), so muß sich ihre Wirkung auf Kontrakturen der Muskeln noch viel allgemeiner feststellen lassen. Dies ist nun in der Tat der Fall. Atropin. sulfur. 1 : 1000 hemmt die Wirkung geringer Veratrinkonzentrationen auf den Muskel in sehr typischer Weise (Kurve 5), und noch besser gelingt das mit Novocain. hydrochlor. (Kurve 6). Bringt man einen durch Veratrin 1 : 500000 vergifteten Muskel, der die typische, langgedehnte, doppelgipflige Zuckungskurve aufweist, in Novocain. hydrochlor. 1 : 1000, so gibt schon eine Minute oder $^1/_2$ Minute danach die Reizung eine vollständig normale Kurve. Und behandelt man die Muskeln mit Atropin oder Novokain vor, so bleibt die typische Veratrinwirkung aus. Auf dem Pharmakologentag zu Freiburg hat Schüller über genau die gleichen Beobachtungen berichtet[1]) und außerdem gezeigt, daß auch die typische Coffeinstarre durch Vorbehandlung mit Novokain 1 : 1000 völlig ausbleibt, während sie, einmal eingetreten, durch Novokain nicht mehr beseitigt werden kann. Dies alles deutet mit großer Bestimmtheit darauf hin, daß Novokain den physikalisch-chemischen Zustand des Muskels in einer ganz bestimmten Weise verändert, und zwar so, daß die andersartigen, ebenfalls kolloidchemischen Veränderungen von Veratrin oder Coffein[2]) nicht mehr wirksam werden können, oder daß eine schon herbeigeführte Kontraktur, z. B. beim Nikotin und Azetylcholin, wieder verschwindet.

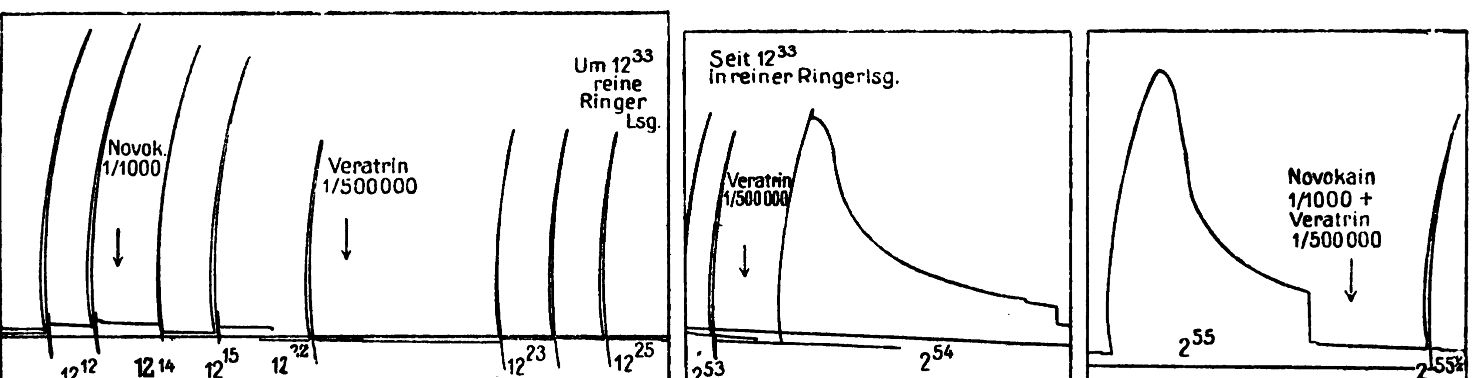
Im Zusammenhang dieser Überlegungen ist weiter auf folgendes hinzuweisen: Man kann sehr schön zeigen, wie die antagonistische

1) Seither veröffentlicht in diesem Archiv 1921, Bd. 91, S. 125.

2) Hierüber Näheres in den folgenden Mitteilungen.



Kurve 5. Nach 10 Minuten Vorbehandlung mit Atropin 1 : 1000 bleibt 2^h 35′ Veratrin 1 : 500 000 wirkungslos. Nachdem das Atropin durch Auswaschen mit reiner Ringerlösung entfernt wurde, macht 3^h 03′ Veratrin die typische Kurve. Um 3^h 05′ bringt Atropin 1 : 1000 + Veratrin die normale Zuckung sehr schnell wieder.



Kurve 6. Nach Vorbehandlung mit Novokain 1 : 1000 von 12^h 12′—12^h 22′ bleibt Veratrin 1 : 50 000 ohne jede Wirkung. Nachdem von 12^h 33′—2^h 53′ in reiner Ringerlösung ausgewaschen war, wirkt 2^h 53′ Veratrin in typischer Weise. 2^h 55′ bringt Novokain 1 : 1000 + Veratrin 1 : 500 000 die typische Veratrinkurve sofort zum Verschwinden.

Wirkung von Novokain gegen Veratrin 1 : 500000 an ein ganz bestimmtes Konzentrationsverhältnis der beiden Gifte gebunden ist. 1 : 10000 Novokain wirkt ein wenig, 1 : 5000 bringt schon den größten Teil der Kontraktur fort, 1 : 3000 läßt nur noch einen kleinen Rest, aber erst 1 : 1000 macht die Kurve wieder vollständig normal. Solchen bestimmten Konzentrationsverhältnissen der einander aufhebenden Gifte begegnet man auf diesem Gebiete überall, und schon Langley hat diese Tatsache beim Antagonismus Kurare—Nikotin hervorgehoben. Dies spricht aber ebenfalls sehr eindringlich dafür, daß es sich hier um physikalisch-chemische Prozesse handelt.

Nun werden wir in einer folgenden Arbeit zeigen, daß Veratrin seine typische Wirkung deshalb entfaltet, weil es die Kolloide des Muskels in einer ganz bestimmten Weise verändert, so nämlich, daß es zu einer Herabsetzung der Permeabilität der Muskelfasergrenzschichten kommt. Wenn wir nun sehen, daß Atropin und Novokain die typische Veratrinwirkung wieder beseitigen, so kann es sich bei der Wirkung dieser Gifte auch wieder nur um physikalisch-chemische bzw. um kolloid-chemische Prozesse handeln. Wir werden auf diese wichtigen Verhältnisse in einer späteren Arbeit noch ausführlich zurückkommen. Aber schon aus dem Gesagten ergibt sich, daß die Betrachtungsweise des Antagonismus der Gifte in unseren Beispielen das Innervationsproblem gegenüber der Frage nach dem physikalisch-chemischen Mechanismus ihrer Wirkung und Gegenwirkung in den Hintergrund rückt.

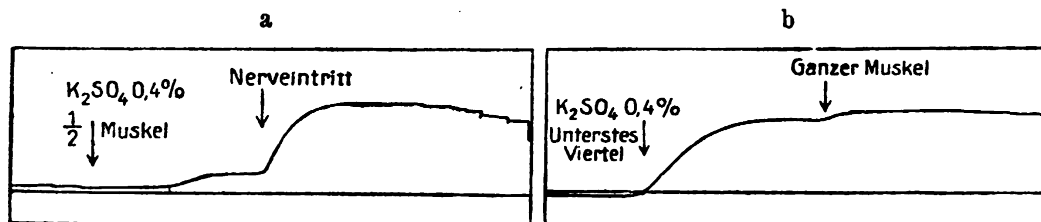
Erwähnt sei noch, daß ich bisher keine deutliche antagonistische Wirkung des Kurare gegen die Veratrinwirkung fand, jedenfalls war sie nicht so eindeutig nachweisbar wie bei Novokain oder Atropin. Das spricht dafür, daß das Kurare auch bei seinem Antagonismus gegen Nikotin und Azetylcholin einen anderen Mechanismus hat als Atropin und Novokain.

V. Die Erregungskontraktur als allgemeine Erscheinung.

Schon in der ersten Mitteilung wurde darauf hingewiesen, daß die Erregungskontraktur zweifellos eine viel weiter verbreitete Erscheinung ist als man bisher annehmen konnte. So finden wir sie nach Böhm beim Muskarin und Neurin ebenso wie bei Nikotin (Langley) und Cholin bzw. Azetylcholin (Riesser), und neuerdings hat Langley[1]) gezeigt, daß die durch 2%ige NaCNS Lösung hervorgerufene Kontraktur ganz analog verläuft und auch von Kurare in

1) Journ. of physiol. 1915/16, Bd. 50, S. 408.

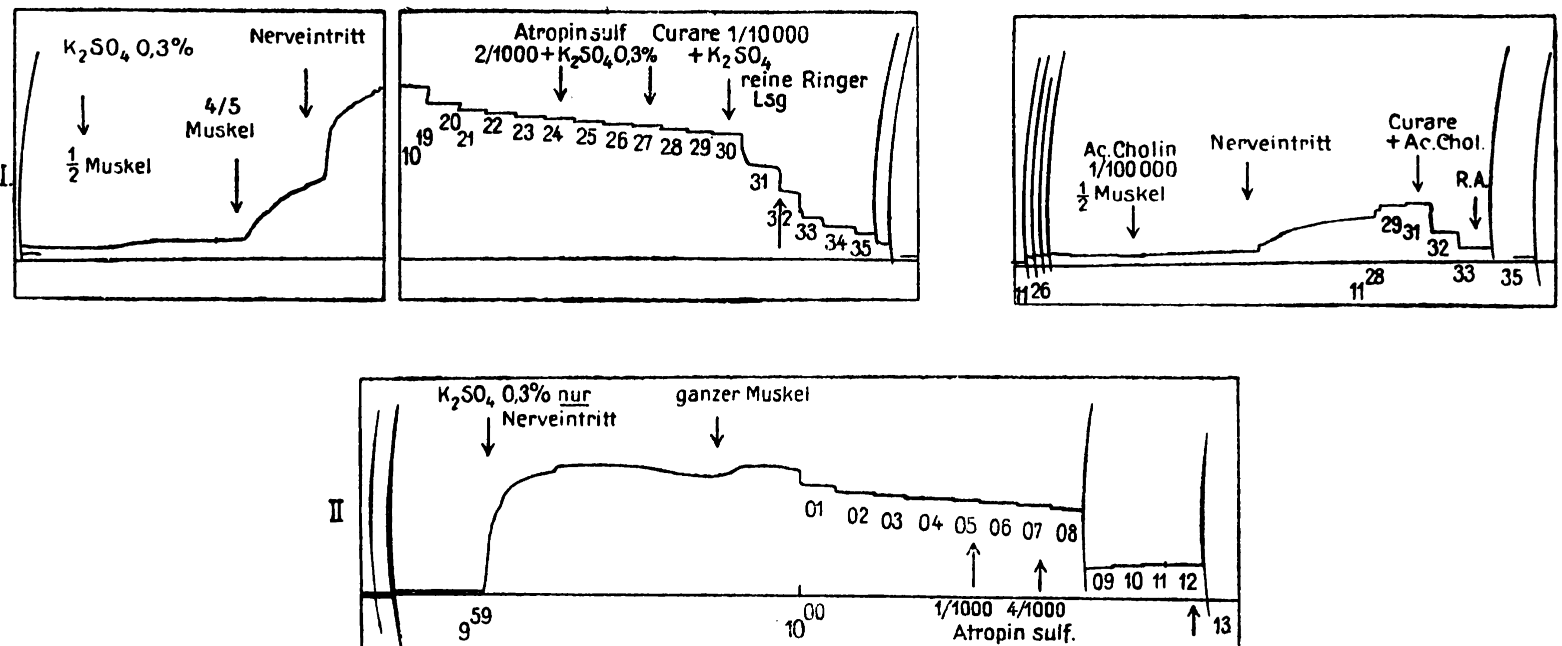
ganz ähnlicher Weise beeinflußt wird wie die Nikotinkontraktur. Schon daraus geht hervor, daß die rezeptive Substanz nicht nur von spezifischen Giften, sondern auch von anderen Reizen erregt werden kann. Ich selbst wurde auf die Kaliumkontraktur aufmerksam. Wie die Kurven zeigen (Kurve 7 und 8), läßt sich auch für diese nachweisen, daß die primäre, schnelle Verkürzung des Gastrocnemius durch Kalisalze ebenfalls durch Erregung der »Neuralregion« zustande kommt. Daran schließt sich die Lähmung der kontraktilen Substanz, die nun auch anscheinend wieder zuerst die Kontraktursubstanz trifft, und eine allmähliche Erschlaffung bedingt. Dagegen muß die lähmende Wirkung des K auf die direkte motorische Erregbarkeit nach allem, was wir wissen, auf eine direkte Muskelwirkung zurückgeführt werden. Primäre Erregungskontraktur und Lähmung



Kurve 7. Muskel a. Eintauchen des halben Muskels in 0,4%ige K_2SO_4-Ringerlösung macht geringe Verkürzung. Erst bei Berührung der Nerveintrittsstelle tritt schnelle Zusammenziehung ein. — Muskel b. Hängt mit dem Nervende nach unten. Eintauchen nur des untersten Viertels macht maximale Verkürzung, weiteres Eintauchen wirkt nicht verstärkend auf die Kontraktur.

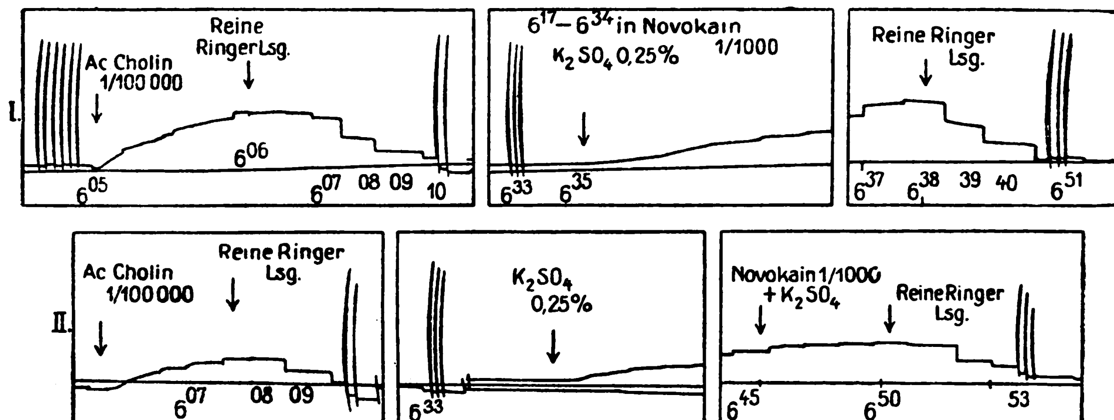
durch Kalisalze haben also anscheinend nichts miteinander zu tun und sind Ergebnisse zweier örtlich verschiedener Wirkungen der Kaliumsalze. Die Kaliumkontraktur läßt sich indessen weder durch Atropin noch durch Novokain antagonistisch beeinflussen (Kurve 8 und 9). Die Deutung dieser Erscheinung ist heute noch ungeklärt. Daß auch hier bestimmte kolloidchemische Wirkungen und Gegenwirkungen zugrunde liegen, ist sicher. Wir werden von diesem Gesichtspunkt aus die Frage experimentell zu entscheiden suchen.

Zum Schluß noch die Erörterung zweier Fragen: Die erste, ob es nicht möglich wäre, die rezeptive Substanz auch elektrisch zu reizen und auch so eine Erregungskontraktur zu erhalten. A priori müßte man meinen, daß dies bei jeder elektrischen Reizung eintrete. Aber offenbar wiegt die Zuckungsfunktion sowohl hinsichtlich der Größe der Spannungsentwicklung als der Schnelligkeit des Ablaufes so entschieden vor, daß die langsam ablaufende Erregungskontraktur



Kurve 8. Muskel I. K_2SO_4 0,3% wirkt erst bei Berührung mit dem obersten (Nerveintrittsteil) des Muskels. Das langsame spontane Erschlaffen des Muskels wird weder durch Atropin 2 : 1000 noch durch Kurare 1 : 10 000 beschleunigt. Dagegen verschwindet die Kontraktur schnell in reiner Ringerlösung (10^h 30′). Die elektrische direkte Erregbarkeit ist zu dieser Zeit noch ungeschwächt. Um 11^h 26′ macht Azetylcholin typische Kontraktur, die 11^h 31′ durch Kurare 1 : 10 000 + Azetylcholin in der üblichen Weise glatt beseitigt wird. — Muskel II. War mit dem Nervende nach unten suspendiert. 9^h 59′ berührt K_2SO_4 0,3% nur dieses Ende und macht maximale Kontraktur, die durch Bedecken des ganzen Muskels mit der K_2SO_4-Lösung nicht verstärkt wird (der kleine Buckel ist mechanisch bedingt). Atropin 2 : 1000 und 4 : 1000 machen keine Erschlaffung. Der Reiz um 10^h 08′ »reißt durch«.

nicht zur Geltung kommt. Alle Mittel aber, die die elektrische Erregbarkeit schädigen, heben auch die Erregbarkeit der rezeptiven Substanz auf, sogar noch schneller und leichter als jene. Solange man also nicht ein Mittel in der Hand hat, um die elektrische Erregung der schnell zuckenden Fibrille elektiv aufzuheben, ohne Schädigung der rezeptiven Substanz, wird das erstrebte Ziel nicht zu erreichen sein. Vorläufig ist eine getrennte Darstellung der beiden Funktionen also nur durch Gifte nach Art des Azetylcholins möglich, welche allein die rezeptive Substanz erregen und die Apparate der motorischen Fibrillenerregung unberührt lassen.



Kurve 9. Muskel I. $6^h\,05'$ macht Azetylcholin typische Erregungskontraktur, die $6^h\,06'$ durch reine Ringerlösung schnell beseitigt wird. $6^h\,35'$ bewirkt K_2SO_4 0,25% eine Kontraktur von ähnlicher Stärke, obwohl der Muskel vorher 17 Minuten in Novokain 1:1000 vorbehandelt war. Reine Ringerlösung beseitigt $6^h\,38'$ die Kontraktur prompt. Die elektrische direkte Erregbarkeit ist noch unverändert. — Muskel II. Nach einer normalen Azetylcholinkontraktur und ihrer Beseitigung durch reine Ringerlösung bewirkt $6^h\,34'$ K_2SO_4 0,25% eine analoge Kontraktur, die $6^h\,45'$ durch Novokain + K_2SO_4 in keiner Weise gehemmt wird. $6^h\,50'$ wirkt reine Ringerlösung prompt erschlaffend.

Die Erörterung einer weiteren wichtigen Frage geht auf eine Diskussionsbemerkung von Magnus[1]) zurück. Er verwies auf die neuen histologischen Arbeiten von Boeke[2]) über die Degeneration und die Regeneration der motorischen Nerven. Es ist diesem Forscher gelungen, die Existenz eines »präterminalen Netzwerkes« in der Muskelfaser nachzuweisen, das die lange gesuchte Verbindung zwi-

1) Verhandlungen der zweiten Tagung der Deutsch. Pharmak. Gesellschaft zu Freiburg 1921.

2) Brain 1921, Vol. 44, S. 1 sowie Ergebnisse der Physiologie (Asher und Spiro) 1921, Bd. 19.

schen den Endigungen des motorischen Nerven am Muskel und den Muskelfibrillen darstellt, dessen Endmaschen sogar jede einzelne doppelbrechende Scheibe umspinnen. Dieses präterminale Netzwerk ist nun aber ein Bestandteil nicht des Nerven, sondern des Sarkoplasma. Bei der Degeneration des durchschnittenen Nerven bleibt das präterminale Netzwerk noch eine ganze Weile erhalten, wenn die Endplatten schon völlig entartet sind, und bei der Regeneration des Nerven bildet es sich im Sarkoplasma, sobald die Nervfibrillen das Sarkolemm durchsetzt haben, und stellt so die letzte Verbindung zwischen Nerv- und Muskelfibrille her. Boeke selbst weist darauf hin, daß dieses präterminale Netzwerk sich durchaus so verhalte, wie man es von dem anatomischen Substrat der rezeptiven Substanz von Langley erwarten müsse.

Wenn es zutrifft, daß die rezeptive Substanz identisch mit dem präterminalen Netzwerk, also ein Bestandteil der motorischen Bahn ist, wenn auch ein dem Muskel angehöriger Bestandteil, so müßten wir weiter folgern, daß Nikotin und ebenso Azetylcholin an diesem Element als Erreger wirken, und weiter, daß die von ihnen ausgelöste Verkürzung des Muskels letzten Endes von gleicher Natur ist wie die auf den im Nerv geleiteten Impuls erfolgende Zuckung. Wir hätten dann hinsichtlich des Kurare anzunehmen, daß es sowohl auf die Nervendigungen als auf das präterminale Netzwerk lähmend wirke, und zwar in einer für beide Substrate durchaus verschiedenen und voneinander unabhängigen Weise.

Die Annahme, daß die Azetylcholin-Kontraktur mit der durch Nervreizung erzeugten Zuckung gleicher Natur sei, fällt indessen außerordentlich schwer angesichts der Art und der schon in minimalen Konzentrationen sich äußernden Wirksamkeit des Giftes und nicht zuletzt, bei unvoreingenommener Betrachtung, wegen des so grundverschiedenen Verlaufes der Azetylcholin-Verkürzung gegenüber allen durch Reizung vom Nerven aus hervorgerufenen Muskelaktionen. Eine definitive Entscheidung wird nur die Untersuchung des Erregungsstoffwechsels bringen können. Wenn es sich herausstellen sollte, was ich zunächst als das Wahrscheinlichste betrachte, daß der durch Azetylcholin ausgelöste, zur Verkürzung führende Stoffwechselprozeß nichts mit der Laktazidogenspaltung zu tun hat, und daß die Verkürzungssubstanz weder Milchsäure noch Phosphorsäure ist, wenn es gar gelänge, den tatsächlichen Erregungsstoffwechsel festzustellen, dann erst wird man mit Sicherheit sagen können, daß die Azetylcholinkontraktur und die anderen mit ihr verwandten

tonischen Verkürzungsvorgänge mit den gewöhnlichen motorischen Erregungsvorgängen nichts zu tun haben. Ist dies aber der Fall, dann wird man auch das nervöse Substrat der Erregungskontraktur außerhalb der Bahn suchen müssen, auf welcher der zentralmotorische Reiz die Muskelfibrille erreicht und als Bestandteil eines besonderen, tonomotorischen Systems zu betrachten haben.

Zusammenfassung.

Die primäre Kontraktion und Dauerverkürzung, welche Nikotin am Froschgastrocnemius hervorruft, folgt in allen ihren Erscheinungen denselben Gesetzen wie die Azetylcholinkontraktur. Wie diese wird sie ausgelöst durch Erregung eines in der Gegend des Nerveintritts (Neuralregion) angehäuften nervösen Elementes, der rezeptiven Substanz, das trophisch dem Muskel zugehört. Nicht nur durch Kurare, sondern ebenso durch Atropin und Novokain wird sie aufgehoben bzw. verhindert.

Die antagonistische Wirkung von Atropin und Novokain ist keine spezifische. Auch der typische Veratrineffekt wird durch diese Gifte aufgehoben. Der Mechanismus ihrer Wirkung ist als ein physikalischer bzw. kolloidchemischer zu betrachten.

Die Erregungskontraktur ist eine allgemeine Eigenschaft der Skelettmuskeln, und die rezeptive Substanz wird nicht nur von spezifischen Giften, wie von dem Azetylcholin oder dem Nikotin, sondern von vielen anderen Substanzen errregt. So erscheint sie insbesondere auch im Bilde der Kaliumwirkung auf den Skelettmuskel als schnelle Anfangsverkürzung, unabhängig von der lähmenden Wirkung dieses Giftes auf die kontraktile Substanz.

XIV.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über die Gewebsatmung bei der vasomotorischen Reaktion.

Von

Dr. **H. Geßler,**

Assistent der Klinik.

Es hat von jeher große Schwierigkeiten gemacht, ja sich als unmöglich erwiesen, eine scharfe Grenze zu ziehen zwischen den leichteren Graden der Entzündung und den Erscheinungen, die unter dem Namen der lokalen vasomotorischen oder kapillaren Reaktion, des Dermographismus usw. bekannt sind. Wir verstehen darunter eine auf mechanische, chemische oder thermische Einwirkung hin entstehende — im wesentlichen auf den Ort der Reizung beschränkte und höchstens einige Stunden dauernde Hyperämie. Nicht selten ist sie von einer deutlichen Schwellung begleitet. Ferner zeigt sich oft in der weiteren Umgebung des gereizten Bezirks eine unscharf begrenzte fleckige Rötung. Während ziemlich übereinstimmend angenommen wird, daß dieser hyperämische Hof als zentraler Reflex anzusehen ist, gehen die Meinungen über die Entstehung der lokalen vasomotorischen Reaktion nicht unerheblich auseinander. Die meisten betrachten sie als Folge einer direkten Beeinflussung von Gefäßnerven, wobei die einen an eine Vasomotorenlähmung, die andern an Vasodilatorenreizung denken. Wir begegnen also hier denselben Vorstellungen wie bei der Entzündung.

Neuere Untersuchungen (Ebbecke, Krogh) haben wieder den Virchowschen Satz in den Vordergrund gestellt, daß Gewebe und Kapillaren eine funktionelle Einheit seien, und daß demnach die Weite der Kapillaren vom Zustand des Gewebes abhänge. Krogh hat dies für den Muskel nachgewiesen, Ebbecke hat entsprechende Vermutungen schon früher für die vasomotorische Reaktion ausgesprochen.

Ich bin nun bei Untersuchungen über die Gewebstätigkeit bei der Entzündung zu Ergebnissen gelangt, die in naher Beziehung zu diesen Anschauungen stehen. Es ließ sich zeigen, daß der Gewebsstoffwechsel in Entzündungsherden außerhalb der nekrotischen Zone bedeutend gesteigert ist. Damit war die Frage zu stellen, ob ähnliches auch der lokalen vasomotorischen Reaktion sich nachweisen ließe.

Wir verwendeten hierzu dieselbe Versuchsanordnung wie bei der Untersuchung der Entzündung, nur war es nicht möglich, das Gewebe im Zustand der vasomotorischen Reaktion selbst zu exzidieren, da die flüchtigen Erscheinungen bei dieser eingreifenden Prozedur ohne weiteres verschwinden mußten. Vielmehr kam es darauf an, das exzidierte Gewebe nach Feststellung seines O-Verbrauchs unter Bedingungen zu bringen, die am lebenden Organismus erfahrungsgemäß zu einer vasomotorischen Reaktion führen. Als solche Reize kommen thermische und chemische in Betracht.

Wenn wir unseren Arm in warmes Wasser 3 Minuten lang eintauchen, so bemerken wir, daß die Haut, soweit als sie eingetaucht war, bei einer Temperatur von 42° eine leichte, aber deutliche Rötung zeigt, die etwa 1 Minute sichtbar ist. Bei 44° ist die Hyperämie schon wesentlich intensiver und dauert etwa 10 Minuten; bei 46° hält sie 30—40 Minuten an. Bei 48° stellt sich Schmerzgefühl ein, die Rötung hat einen leicht lividen Ton und ist etwa $1^1/_2$ Stunde zu sehen. Außerdem fällt auf, daß nach dem Herausziehen des Armes aus dem Wasser eine deutliche, streng auf den eingetauchten Bezirk beschränkte Schweißbildung zu bemerken ist. Bei 50° ist der Schmerz schon recht intensiv, Zyanose und Schweißbildung noch erheblich stärker, die Dauer 3 Stunden.

Bei 52° endlich ist der Schmerz heftig, die mit deutlicher Schwellung einhergehende Hyperämie dauert etwa 1 Tag. Später macht sich eine ganz feine Abschilferung der Epidermis geltend. Diese Reaktion würde wohl nach der üblichen Bezeichnung als leichte Entzündung zu betrachten sein.

Zum Vergleich mit diesen Befunden habe ich exzidierte Haut bei verschiedenen Temperaturen auf ihren O-Verbrauch geprüft, und zwar sowohl Schweine- wie Menschenhaut, die bei Operationen gewonnen wurde. Das Ergebnis war bei beiden dasselbe. Ich bin dabei von einer Hauttemperatur von etwa 34° ausgegangen, wie sie auf Grund zahlreicher Messungen im Mittel anzunehmen ist. Es wurde also der O-Verbrauch bei 34° bestimmt und dann die Temperatur im Thermostaten auf etwa 40° gebracht. Zum Beispiel:

		Druckdifferenz
33°,7	5h 05′	—
	5h 35′	10
	5h 50′	5,5
40°,3	6h 06′	—
	6h 36′	19
	6h 51′	9

Demnach bei Erwärmung von 33°,7—40°,3 eine Steigerung des O-Verbrauchs um etwa 80%.

Dies entspricht dem, was wir auch sonst über die Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen durch die Temperatur wissen. Setzen wir die Erwärmung des Thermostaten weiter fort, bis etwa 48°, so tritt eine weitere Steigerung des O-Verbrauchs ein, die aber nur vorübergehend ist und bald wieder auf den Verbrauch bei 40—42° zurückgeht. Zum Beispiel:

		Druckdifferenz
40°,2	10h 45′	—
	11h 00′	6
	11h 15′	6
48°,2	11h 30′	—
	11h 45′	13
	12h 00′	8
	12h 15′	6
	12h 30′	6

Also bei Erwärmung um 8° eine weitere Steigerung um etwa 100%, die aber nach 3/4 Stunde wieder verschwunden ist.

Wenn wir noch mehr erwärmen, so sinkt der Stoffwechsel etwas ab, um bei etwa 52° plötzlich völlig aufzuhören. Die beobachtete Störung ist irreversibel, sie zeigt wohl mit Sicherheit den Gewebstod an.

		Druckdifferenz
48°,1	11h 02′	—
	11h 17′	8
	11h 32′	8
52°,3	11h 47′	—
	12h 02′	0,5
48°,1	12h 17′	—
	12h 32′	0

Zur Prüfung der lokalen vasomotorischen Reaktion bei chemischen Reizen wird vorzugsweise Senföl verwendet, das für Versuche am Lebenden auch sehr geeignet ist. Für Untersuchungen am über-

lebenden Gewebe ist es jedoch nicht brauchbar, da die nötigen Verdünnungen infolge der Unlöslichkeit in Wasser nicht hergestellt werden können. Ich habe deshalb die organischen Säuren der Fettsäurereihe benutzt, von denen — z. B. für Ameisensäure und Essigsäure — bekannt ist, daß sie in höheren Konzentrationen heftige Entzündungen erregen.

Zuerst habe ich festgestellt, bei welchen Konzentrationen eben noch eine deutliche flüchtige Rötung der Haut des Armes zustande kommt. Es zeigte sich ein Ansteigen der Wirksamkeit mit der Zahl der Kohlenwasserstoffgruppen, ganz analog den Beobachtungen, die Warburg und andere bei der Prüfung der narkotischen Wirkung von Körpern homologer Reihen machten. Es fanden sich folgende Grenzkonzentrationen:

		Q			Q
Ameisensäure	n/2	1,5			
Essigsäure	n/3	2,3			
Propionsäure	n/7	2,9			
Buttersäure	n/20	3	Isobuttersäure	n/3	3,3
Valeriansäure	n/60		Isovaleriansäure	n/10	

Q = Exponentialfaktor der Wirkungssteigerung.

Entsprechende Versuche am überlebenden Gewebe zeigten eine auffallende Differenz. Ich habe dazu im wesentlichen Haut von Winterfröschen benutzt, da sehr zahlreiche Versuche nötig waren, habe mich aber durch mehrere Parallelversuche mit Schweinehaut davon überzeugt, daß hier dieselben Verhältnisse vorliegen.

Einmal fand sich, daß die Fettsäuren, wenn sie überhaupt wirksam sind, eine Abschwächung der Atmung verursachen, wenn wir das Gewebe in der Säure-Ringerlösung atmen lassen. Und zwar zeigte sich, daß die untersuchten Säuren eine ungefähr gleichstarke Wirkung ausüben. Zum Beispiel betrug die Abnahme des O-Verbrauchs bei n/300-Lösung von Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure zwischen 30 und 60%. n/600-Lösungen waren kaum mehr wirksam. Steigerungen des O-Verbrauchs habe ich nie beobachtet.

Die verwendete Versuchsanordnung entspricht aber sehr wenig den Verhältnissen am Lebenden. Ich bin dann so vorgegangen, daß ich die Hautstücke nach Bestimmung ihres O-Verbrauchs auf einige Minuten in eine ziemlich starke Säurelösung brachte, dann in Ringerlösung vorsichtig abspülte und in das vorher benutzte Gläschen zurückbrachte. Bei Versuchen mit Warmblüterhaut muß dabei jegliche Abkühlung peinlichst vermieden werden.

1. Versuch mit Froschhaut.

Ringer	11^h 37′	—	3^h 15′	15	47 (15–8)
	12^h 37′	37	3^h 30′	13	
	1^h 37′	37	3^h 45′	11	
	2^h 37′	35	4^h 00′	8	
2^h 38′—2^h 48′ in n/100 Essigsäure			5^h 00′	31	
	3^h 00′	—	6^h 00′	25	
			7^h 00′	26	

Also in der 1. Stunde eine Steigerung um 30%, in der ersten 1/4 Stunde sogar um etwa 65%.

2. Versuch mit Schweinehaut.

Ringer	12^h 00′	—	1^h 10′	9	19 (9–5)
	12^h 30′	19	1^h 15′	5	
	12^h 45′	9	1^h 20′	5	
12^h 47′—12^h 55′ n/10 Essigsäure			1^h 35′	7	
	1^h 05′	—	1^h 50′	5	

Hier ist zweifellos durch die hohe Konzentration eine erhebliche Zellschädigung eingetreten, aber doch findet sich in der ersten 1/4 Stunde eine Steigerung um 100%.

Es liegt natürlich nahe, nach besonderen Ursachen für diese Erscheinung zu suchen. Ich glaube aber, daß es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen vitalen Prozeß handelt, weil bei Verwendung hoher Konzentrationen der beobachtete Anstieg ausbleibt und die Atmung sofort schwer geschädigt wird oder aufhört. Auch die Annahme, daß es sich um eine Verbrennung der Fettsäure an Oberflächen handeln könnte, muß ohne weiteres ausgeschlossen werden, da ja dann die Erscheinung auch bei höheren Konzentrationen an Intensität zunehmen müßte. Bei einem Gewebsstück, das durch höhere Gifteinwirkung abgetötet ist, gelingt es aber nicht mehr, durch Einlegen in schwächere Säure eine ähnliche Erscheinung hervorzurufen.

Es wäre noch zu erörtern, weshalb die Wirksamkeit der Fettsäuren am lebenden in der Reihe ansteigt, am überlebenden Gewebe etwa gleich ist.

Man nimmt an, daß die biologische Wirksamkeit von Säuren wesentlich auf ihrer Dissoziation beruht. Neubauer und Fühner haben dies z. B. an der hämolytischen Wirkung von Säuren dargetan. Andererseits fand aber I. Loeb bei Funduluseiern Ansteigen der biologischen Wirkung in der Reihe. Die Differenz läßt sich für unseren Fall wohl so erklären:

Beim exzidierten Gewebe wirken die Säuren entsprechend der H-Ionen-Konzentration. Diese ist bei Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure nur sehr wenig verschieden.

Am lebenden Gewebe sind die geringen Säurekonzentrationen an der Epidermis unwirksam. Die lokale Gewebsreaktion wird nur dadurch ermöglicht, daß die Fettsäuren infolge ihrer Lipoidlöslichkeit und Oberflächenaktivität die Fähigkeit haben, ins Gewebe einzudringen. An den Zellen wird aber dann eine Reaktion eintreten, wenn eine gewisse H-Ionen-Konzentration erreicht ist. Da nun die höheren Fettsäuren eine höhere Lipoidlöslichkeit haben, dringen sie rascher ins Gewebe ein und erreichen schon bei geringeren molaren Konzentrationen die zur Wirkung nötige H-Ionen-Konzentration. Am exzidierten Gewebe wird sich dieser Vorsprung der höheren Säuren rasch ausgleichen, da das Gewebe sich ja in längerer oder dauernder Berührung mit der Säure befindet.

Lehrreich ist ein Vergleich mit anorganischen Säuren. Von diesen ist bekannt, daß sie nicht lipoidlöslich sind und nicht die Fähigkeit haben, in Zellen einzudringen. Biologisch wirksam werden sie erst, wenn sie Zellen zerstören. Nehmen wir eine n/300 HNO_3, so finden wir etwa dieselbe Abnahme des O-Verbrauchs wie bei Essigsäure, obgleich die Ionenkonzentration eine viel höhere ist.

Am lebenden Gewebe ist mit HNO_3 eine vasomotorische Reaktion überhaupt nicht zu erreichen. Die erste wirksame Konzentration, n/2, bewirkt eine leichte Blasenbildung, an die sich eine geringe entzündliche Reaktion anschließt. Dies ist also wohl die Konzentration, die die oberflächlichsten Epidermisschichten zur Lösung bringt und die darunter liegenden Zellen abtötet.

Wir finden also am lebenden Gewebe bei Erwärmung der Haut eine mit der Höhe der Temperatur zunehmende Rötung, am exzidierten Gewebe unter denselben Bedingungen eine starke Erhöhung des O-Verbrauchs.

Bei etwa 52° sehen wir an der Haut zum erstenmal Erscheinungen, die wir als leicht entzündlich bezeichnen können. Bei derselben Temperatur tritt rascher Gewebstod ein.

Bei Prüfung der chemischen Reize finden wir, daß Fettsäuren eine in der Reihe ansteigende stark hyperämisierende Wirkung haben. An der exzidierten Haut zeigt sich bei entsprechender Versuchsanordnung ein Anstieg des O-Verbrauchs, der ähnliche Intensität hat wie bei der Erwärmung.

Es ist wohl möglich, die Beobachtungen am lebenden und am exzidierten Gewebe in Beziehung zu setzen. Wenn Erwärmung und

chemische Reizung einen so erheblichen Anstieg des O-Verbrauchs verursachen, so erscheint dieser vermehrte Gewebsstoffwechsel geeignet, die Hyperämie hervorzurufen, entsprechend dem, was wir in jedem Organ sehen, in dem vermehrte Umsetzungen stattfinden. Man könnte demnach folgende Vorstellung entwickeln: Erwärmung und chemische Reizung verursachen eine lokale Stoffwechselsteigerung. Die vermehrten Umsetzungen bzw. ihre Produkte bewirken auf einem hier nicht näher zu betrachtenden Weg Erweiterung der Kapillaren, also vasomotorische Reaktion.

Der Umstand, daß ich auch bei der Entzündung eine Steigerung des Gewebsstoffwechsels nachweisen konnte, macht es wahrscheinlich, daß auch die entzündliche Hyperämie mindestens zu einem erheblichen Teil auf diese Weise zustande kommt.

Literatur.

Ebbecke, Pflügers Archiv 1917, S. 169. — Krogh, Journ. of Physiol. 1919, S. 52. — Loeb, Biochem. Zeitschr. Bd. 33 u. 39. — Neubauer-Fühner, Dieses Archiv Bd. 56. — Warburg, Asher-Spiro 1914, Bd. 14.

XV.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Über eine besondere Wirkung des Ureasefermentes auf den tierischen Organismus.

Von
Dr. Alfred Lublin.

Das Ferment Urease, das sich in der Sojabohne, der Jackbohne, der Wurzel der Pseudoakazie und in einer Anzahl anderer Pflanzen findet, zerlegt den Harnstoff in Ammoniumkarbonat und Wasser. Marshall (2) verwertete diese Eigenschaft des Ureasefermentes, indem er das Ureaseverfahren zur Harnstoffbestimmung ersann, das vielfach nachgeprüft und für sehr brauchbar befunden wurde. Unter anderen hat Feigl (17) weitgehende Untersuchungen über den Wert des Ureaseverfahrens angestellt, deren Ergebnis er dahin zusammenfaßt, daß er das Ureaseverfahren als das einzige Verfahren zur quantitativen Harnstoffbestimmung hinstellte. Van Slyke und Cullen (1) und Hahn (3, 4) haben die Methodik des Ureaseverfahrens noch weitgehend vereinfacht, so daß es, was Leichtigkeit der Ausführung anlangt, der Hefegärungsmethode zur quantitativen Bestimmung des Traubenzuckers nicht nachsteht, ja in puncto Präzision diese noch übertrifft.

Nachdem ich mich ebenfalls von der Brauchbarkeit des Soja-Ureaseverfahrens überzeugt hatte und bestätigen konnte, daß die mit dem Ureaseverfahren ermittelten Harnstoffwerte im Harn, Blut, Liquor, in Trans- und Exsudaten mit den Werten übereinstimmten, die das Mikroverfahren nach Bang ergab, ging ich daran, die Wirkung des Ureasefermentes auf den tierischen Organismus festzustellen. Nach dem vorläufigen Abschluß meiner Untersuchungen las ich ein Referat über die mir leider im Original nicht zugängliche Arbeit von Carnot, Gérard und Moissonnier aus dem Pasteurschen Institut, sowie

die Arbeit von Löwgren (5). Diese Autoren haben ebenfalls die Wirkungsweise der Sojaurease auf den tierischen Oranismus studiert, und zwar haben die erstgenannten Autoren beobachtet, daß jedes Tier, dem man Sojaurease intravenös oder subkutan gibt, unter dem typischen Bilde der Ammoniakvergiftung zugrunde geht; je größer die Dosis, desto stürmischer die Erscheinungen. Als Ursache des Todes sehen sie eine Anhäufung von Ammoniak in der Leber an. In einzelnen Fällen wollen diese Autoren ein völliges Verschwinden des Harnstoffs aus dem Blut beobachtet haben. Löwgren berichtet über die toxische Wirkung des Sojaureasefermentes: »In den lebenden Organismus subkutan oder intravenös eingeführt, übt die Ureaselösung starke toxische Wirkungen aus, die sich durch Gewichtsabnahme, Durchfall, Temperaturerhöhung und bisweilen Tod kennzeichnen. Daß es sich hier um eine Wirkung des Enzyms handelt, geht aus der Tatsache hervor, daß eine auf 90° erhitzte Ureaselösung keine toxischen Wirkungen hervorbringt«.

In den von mir an Kaninchen und weißen Mäusen angestellten Versuchen über die Wirksamkeit des Sojaureasefermentes auf den tierischen Organismus konnte ich ebenfalls feststellen, daß das Ureaseferment toxisch auf den Tierkörper einwirken kann, jedoch nur bei ganz hohen Dosen: Weiße Mäuse, die extrem hohe Dosen subkutan erhielten, gingen innerhalb von 24 Stunden unter dem Bilde der Ammoniakvergiftung zugrunde, während ich eine tödliche Wirkung bei entsprechend hohen und noch höheren Dosen beim Kaninchen bisher nicht beobachten konnte. Eine deutliche Herabsetzung des Blutharnstoffspiegels beim Kaninchen nach subkutaner Ureaseinjektion konnte ich in mehr als 60 Analysen nur zweimal, ein völliges Verschwinden des Harnstoffs aus dem Blut niemals feststellen; dagegen machten sich beträchtliche physiologische Schwankungen des Harnstoffspiegels häufig geltend. In einem Punkte aber weichen meine Befunde von denen der oben genannten Autoren wesentlich ab, die die Wirkung des Ureasefermentes nach subkutaner Injektion mit denen nach intravenöser Darreichung gleichstellen: Während ich, wie gesagt, nach subkutaner Injektion des Fermentes keine deutliche Wirkung auf das Kaninchen, auch in relativ hohen Dosen, feststellen konnte, lehrten mich meine Versuche, daß die intravenöse Injektion selbst kleiner Dosen des Fermentes den sofortigen oder spätestens 45 Minuten post inj. eintretenden Tod des Tieres zur Folge hatte. Diese Tiere verendeten aber nicht unter dem Bilde der Ammoniakvergiftung, d. h. unter anfänglicher Somnolenz und daran sich anschließenden Krämpfen und Koma, sondern boten mir eher ein Bild einer Embolie

dar. Zu dieser Annahme halte ich mich deshalb um so eher berechtigt, als ich fand, daß eine Ureasefermentlösung in vitro selbst in den stärksten Verdünnungen eine fast sofortige Agglutination der roten Blutkörperchen erzeugte. Diese agglutinierende Eigenschaft des Ureasefermentes auf die roten Blutkörperchen dürfte die Ursache für kapillare Embolien sein, die dann in so foudroyanter Weise zum Tode führte. In einem Falle entleerte das Kaninchen im Augenblick des Verendens einen braunroten Harn, der massenhaft freies Hämoglobin, aber keine intakten roten Blutkörperchen enthielt. Als weiteren Punkt gegen die Ansicht der oben genannten Autoren, der Tod der intravenös gespritzten Tiere sei eine Folge der Ammoniakvergiftung, möchte ich anführen, daß der Tod meiner Versuchstiere viel früher eintrat, als sich überhaupt eine nennenswerte Harnstoffzersetzung im Organismus durch Einwirken des Ureasefermentes entfalten konnte. Nach meinen Erfahrungen läßt sich nämlich die Wirkung des Fermentes in vitro bei Bluttemperatur kaum vor 20 Minuten deutlich nachweisen, wohingegen eines meiner intravenös gespritzten Kaninchen bereits 5 Minuten post. injekt. verendete.

Als Methode der Harnstoffbestimmung im Blut benützte ich das Mikrokjeldahlverfahren nach Bang (Äther-Alkohol-Extraktionsflüssigkeit). Es wurden in jedem Fall drei bis vier Kontrollbestimmungen ausgeführt. Das Ureaseferment wurde nach Marshall in der Weise dargestellt, daß ein Teil Sojabohnenmehl mit fünf Teilen physiologischer Kochsalzlösung 30 Minuten bei 56° im Wasserbade erhitzt wurden. Nach halbstündigem Zentrifugieren (mit etwa 1000 Touren) stellte der grünlich-gelbe homogene Extrakt die konzentrierte (100%ige) Stammlösung dar, die sofort injiziert wurde.

Die Kaninchen wurden durchweg mit Kohlblättern und gekochten Kartoffeln, die weißen Mäuse mit Hafer und milchgetränktem Weißbrot gefüttert.

Während ich in dem bisher Gesagten darlegen konnte, daß ich bei parenteraler Darreichung des Sojaureasefermentes Wirkungen auf den tierischen Organismus beobachten konnte, die sowohl von den oben genannten Autoren in ähnlicher Weise erzielt, aber in anderer Weise gedeutet wurden, so möchte ich im folgenden kurz von einer bisher unbekannten Beobachtung berichten, die sich mir im weiteren Verlauf meiner Versuche bot: Erhöht man den Harnstoffspiegel im Blut des Kaninchens oder der Maus künstlich durch parenterale Darreichung von Harnstoff, und spritzt das Tier sodann subkutan an einer beliebigen Körperstelle mit einer solchen (geringen) Ureasedosis, die an und für sich sicher nicht die geringste Wirkung auf den tierischen

Organismus ausübt, so kommt das Tier ausnahmslos in 1 Stunde bis zu 8 Stunden unter dem Bilde der Ammoniakvergiftung ad exitum. —

Aus Gründen der Raumersparnis seien nur einige wenige Beispiele angeführt. Versuch a, b und c zeigen, daß intravenöse Darreichung von 2—4 g Harnstoff intravenös und 2,5 g Harnstoff subkutan zu einer Erhöhung des Bluthamstoffspiegels führen, ohne das Tier irgendwie zu schädigen. Bemerkenswert erscheint mir die Tatsache, daß der jähe Harnstoffanstieg nach intravenöser Injektion ebensowenig Krankheitserscheinungen auslöst wie der allmähliche Anstieg nach subkutaner Injektion.

Versuch a.

Graues Kaninchen, ♀, 1700 g Gewicht.

Vor der Injektion: 16,3 mg Harnstoff. 4,0 g Harnstoff (10,0 g einer 40%igen Lösung) intravenös. Nach 3 Minuten: 213,0 mg Harnstoff. Nach 8 Minuten: 168,0 mg Harnstoff. Nach 3/4 Stunden: 67,0 mg Harnstoff. Nach 24 Stunden: 21,0 mg Harnstoff. In 24 Stunden 225 ccm eiweißfreier Harn mit 7,71‰ (= 1,7 g) Harnstoff. Das Tier frißt gut und ist munter!

Versuch b.

Graues Kaninchen, ♀, 2010 g Gewicht.

Vor der Injektion: 8,0 mg Harnstoff. 2,0 g Harnstoff (10,0 g einer 20%igen Lösung) intravenös. Nach 2 Minuten: 72,7 mg Harnstoff. Nach 6 Minuten: 51,3 mg Harnstoff. Nach 45 Minuten: 38,3 mg Harnstoff. Keine Krankheitserscheinungen.

Versuch c.

Gelbes Kaninchen, ♀, 1340 g Gewicht.

Vor der Injektion: 20,3 mg Harnstoff. 2,5 g Harnstoff (10,0 g einer 25%igen Lösung) subkutan. Nach 1 Minute: 21,0 mg Harnstoff. Nach 3 Minuten: 35,5 mg Harnstoff. Nach 6 Minuten: 40,0 mg Harnstoff. Nach 8 Minuten: 52,0 mg Harnstoff. Nach 45 Minuten: 70,3 mg Harnstoff. Keine Krankheitserscheinungen.

Auch weiße Mäuse von 17—23 g Gewicht zeigten nach subkutanen Dosen von 0,1—0,25 g Harnstoff in physiologischer Kochsalzlösung nicht die geringsten Krankheitserscheinungen.

Daß die subkutane Injektion von Sojaureaseferment an und für sich beim Kaninchen und bei Mäusen keinen deutlichen Einfluß auf den Harnstoffspiegel im Blut und das Wohlbefinden dieser Tiere ausüben, mögen die Versuche d und e sowie sieben Versuche an weißen Mäusen dartun.

Versuch d.

Schwarzes Kaninchen, ♀, 1610 g Gewicht.

Vor der Injektion: 4,5 mg Harnstoff. $12^h\,30'$ p. m. 13,0 g (konzentrierter) Sojaextrakt subkutan. Nach $2\,^1/_2$ Stunden: 6,6 mg Harnstoff. Nach 3 Stunden: 7,3 mg Harnstoff. Nach $3\,^1/_2$ Stunden: 5,6 mg Harnstoff. Nach 5 Stunden: 13,0 mg Harnstoff. Nach 6 Stunden: 6,6 mg Harnstoff. Nach 8 Stunden: 13,6 mg Harnstoff. Keine Krankheitserscheinungen.

Versuch e.

Schwarzes Kaninchen, ♀, 1620 g Gewicht.

Vor der Injektion: 18,0 mg Harnstoff. $12^h\,00'$ mittags: 14,0 g (konzentrierter) Sojaextrakt subkutan. Nach 2 Stunden: 23,6 mg Harnstoff. Nach 4 Stunden: 26,3 mg Harnstoff. Keine Krankheitserscheinungen.

Sieben Versuche an weißen Mäusen im Gewicht von 17—23 g zeigten ebenfalls, daß die subkutane Injektion einer konzentrierten Ureaselösung (1,0 g Lösung pro 15 g Maus) in keiner Weise das Wohlbefinden dieser Tiere beeinträchtigte.

Die tödliche Wirkung des subkutan injizierten Sojaureasefermentes bei gleichzeitiger Gabe von 2—4 g Harnstoff geht dagegen aus den Kaninchenversuchen f und g und aus den nachstehenden 11 Versuchsreihen an Mäusen hervor.

Versuche an Kaninchen.

(Ureaseferment + Harnstofflösung subkutan.)

Versuch f.

Gelbes Kaninchen, ♀, 1450 g Gewicht.

Vor dem Versuch	9,0 mg	Harnstoff
$5^h\,30'$ p. m. 15,0 g (konzentrierter) Sojaextrakt subkutan.		
Nach 10 Minuten	6,0 »	»
» 20 »	12,0 »	»
Keine Reaktion.		
$6^h\,50'$ p. m. 4,0 g Harnstoff (10,0 g einer $40\,^0/_0$igen Lösung) subkutan.		
Nach 15 Minuten	65,5 »	»
» 30 »	76,0 »	»
» 1 Stunde	83,0 »	»

Nach 3 Stunden liegt das Tier in extremis.

Im Venenblut 51,2 mg Harnstoff.

Herztätigkeit gut. Kußmaulsche Atmung. Weite Pupillen. Starkes Pulsieren der Ohrarterie. Haut- und Sehnenreflexe gesteigert.

Nach 3 weiteren Stunden Exitus, nachdem das Tier nach und nach schwächer geworden war.

Im Herzblut unmittelbar post mortem 45,6 mg Harnstoff.

Letzter spontan entleerter Harn frei von Eiweiß und Blut, enthält aber viel phosphorsaure Ammoniakmagnesia und Ureaseferment.

Versuch g.

Schwarzes Kaninchen, ♀, 1740 g Gewicht.

$12^h\,00'$ 20,0 g (konzentrierter) Sojaextrakt subkutan (rechter Hinterlauf).

Keine Reaktion.

Nach 3 Stunden 4,0 g Harnstoff (10,0 g einer 40%igen Lösung) subkutan (linker Hinterlauf).

Nach 1 1/2 Stunde feuchte Schnauze und leichter Opisthotonus. Rhythmische schnappende Zuckungen.

Nach weiteren 15 Minuten blitzartige Bewegungen am ganzen Körper. Das Tier wird nach und nach schwächer und verendet nach weiteren 35 Minuten. Autopsie ohne krankhaften Befund.

Versuche an Mäusen.

(Ureaseferment + Harnstofflösung subkutan.)

Kontrolltiere		Versuchstier
Maus 1, 17 g Gewicht 0,1 g Harnstoff Keine Reaktion	**Maus 2, 18,5 g Gewicht** 1,0 g Ureaselösung	**Maus 3, 18,5 g Gewicht** 0,1 g Harnstoff + 0,1 g Ureaselösung † nach 1 Stunde unter blitzartigen Zuckungen und Sprüngen
		Maus 2, 17 g Gewicht 0,2 g Harnstoff + 0,4 g Ureaselösung † nach 12 Stunden (Somnolenz)
Maus 1, 18 g Gewicht 0,2 g Harnstoff + 1,0 g NaCl Keine Reaktion	**Maus 7, 23 g Gewicht** 1,0 g Ureaselösung + 1,0 g NaCl	**Maus 8, 22 g Gewicht** 0,2 g Harnstoff + 1,0 g Ureaselösung † nach 8 Stunden (Somnolenz)
		Maus 9, 16,5 g Gewicht 0,2 g Harnstoff + 1,0 g Ureaselösung † nach 7 Stunden (Somnolenz)
		Maus 1, 17 g Gewicht 0,3 g Harnstoff + 1,25 g Ureaselösung † nach etwa 10 Stunden (Somnolenz)

Kontrolltiere		Versuchstier
Maus 7, 0,1 g Harnstoff	Maus 4, 1,0 g Ureaselösung	Maus 10, 17 g Gewicht 0,1 g Harnstoff + 1,0 g Ureaselösung † nach 7 Stunden (Somnolenz)
Keine Reaktion		
Maus 14, 23 g Gewicht 0,1 g Harnstoff + 1,0 g NaCl	Maus 16, 18,5 g Gewicht 1,0 g Ureaselösung + 1,0 g NaCl	Maus 15, 17 g Gewicht 0,1 g Harnstoff + 1,0 g Ureaselösung † nach 16 Stunden (Somnolenz)
Keine Reaktion		
Maus 13, 22 g Gewicht 0,25 g Harnstoff + 1,0 g NaCl	Maus 19, 21 g Gewicht 1,0 g Ureaselösung + 1,0 g NaCl	Maus 20, 22,5 g Gewicht 0,25 g Harnstoff + 1,0 g Ureaselösung † nach 27 Stunden (Somnolenz)
Keine Reaktion		
Maus 14, 24 g Gewicht 0,25 g Harnstoff + 1,4 g NaCl	Maus 13, 22 g Gewicht 1,46 g Ureaselösung + 1,0 g NaCl	Maus 7, 20 g Gewicht 0,25 g Harnstoff + 1,3 g Ureaselösung † nach 7 Stunden (Somnolenz)
Keine Reaktion		
		Maus 4, 17 g Gewicht 0,25 g Harnstoff + 1,1 g Ureaselösung † nach 1 Stunde unter Krämpfen
	Maus 21, 15 g Gewicht 1,0 g Ureaselösung + 1,0 g NaCl Keine Reaktion	Maus 18, 15 g Gewicht 0,25 g Harnstoff + 1,0 g Ureaselösung † nach 25 Minuten unter stürmischen Krämpfen

Daß das Ureaseferment etwa 3 Stunden post injectionem im Harn erscheint und ohne jede Schädigung der Harnsekretion etwa 48 Stunden post injectionem ausgeschieden ist, habe ich wiederholt beobachten können.

Die merkwürdige Tatsache, daß relativ hohe, subkutan injizierte Ureasedosen keine deutlich herabsetzende Wirkung auf den Harnstoffspiegel des Kaninchens ausüben, selbst in den Fällen, in denen nach gleichzeitiger Gabe von Ureaseferment und Harnstoff der Tod des Tieres eintrat, wäre vielleicht so zu erklären, daß das in irgendwelchen Organen (z. B. im Gehirn) durch die Ureasewirkung auf den Harnstoff freiwerdende Ammoniumkarbonat sofort wieder in der Leber synthetisch in den ungiftigen Harnstoff übergeführt wird.

Im Zusammenhange mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen darf ich die Urämietheorie Frerichs erwähnen, der 1851 den Satz aussprach, daß »die Verwandlung von Harnstoff in Ammoniumkarbonat im Blut bei Anwesenheit eines Fermentes die Ursache für das Zustandekommen der Urämie sei«. In weiteren Versuchsreihen wird der Frage nachgegangen werden müssen, ob der Nachweis von Ureaseferment im Blut und Harn bei Urämikern gelingt.

Literatur.

1. Marshall, Journ. of Biol. Chem. 1913, Nr. 14, S. 283 und Nr. 15, S. 487. — 2. van Slyke, Zacharias and Cullen, Dtsche. med. Wochenschrift 1914, S. 1219. — 3. Hahn und Saphra, Ebenda, S. 431. — 4. Hahn, Ebenda, 1915, Nr. 5. — 5. Löwgren, Bioch. Zeitschr., Bd. 119. — 6. Rona und Petow, Ber. über d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. V, 1921, S. 447. — 7. Rona und György, Ebenda, S. 554. — 8. Wester, Ebenda, S. 115. — 9. Carnot, Gérard et Moissonnier, Annales de l'institut Pasteur, 1921, Vol. 35, Nr. 1, S. 1—42; ref. in den Ber. über d. ges. Physiol. u. exp. Pharm., Juni 1921, Bd. 7, Hft. 3—4, S. 227. — 10. Thoms, Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges., 1920, Jhg. 30, Hft. 3, S. 175. — 11. Pin Yin Yi, Ebenda, S. 178. — 12. Wester, Ebenda, S. 163. — 13. Dox, Americ. journ. of pharm., Bd. 93, Nr. 3, S. 153. — 14. Partos, Bioch. Zeitschr., Bd. 103, Hft. 4/6, S. 292. — 15. Friedländer, Münch. med. Wochenschrift 1921, S. 1225. — 16. Joannowics, Arch. intern. de Pharmaeodynamie et de Thérapie, 1903, Bd. 12, 1 und 2. — 17. Feigl, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 12, Hft. 1/2. — 18. Strohmann und Flintzer, Zentralbl. f. innere Med., 1921, Nr. 27. — 19. v. Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Hft. 19, S. 373. — 20. Frerichs, zit. bei Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn 1882. — 21. Naunyn, Berl. klinische Wochenschrift 1869, Nr. 4. — 22. Schleich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Hft. 4, S. 82. — 23. Margarete Falk, Bioch. Zeitsch. 1914, Bd. 59, S. 298. — 24. Löffler, Ebenda 1916, Bd. 76, S. 55. — 25. Jacoby, Ebenda 1916, Bd. 76, S. 275. — 26. Guggenheimer, Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 112, S. 248. — 27. Wester, Bioch. Zeitschrift Bd. 122, S. 188.

Nachtrag bei der Korrektur.

Während der Drucklegung dieser Arbeit hatte ich Gelegenheit, die oben zitierte Arbeit von Carnot, Gerard et Moissonier im Original zu lesen. Die von meinen Resultaten in wesentlichen Punkten abweichenden Befunde dieser Autoren sind wohl einerseits durch die Herstellungsweise der Fermentlösung (Alkohol-Ätherfällung), andererseits aber auch dadurch zu erklären, daß ich meine Versuche an Kaninchen und weißen Mäusen anstellte, während C., G. et M. Hunde als Versuchstiere benutzten.

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffs[1]).

II. Die Giftigkeit für Warmblüter.

Von

Hermann Fühner.

Nach der älteren toxikologischen Literatur ist die Giftigkeit des gasförmigen Arsenwasserstoffs für den Menschen eine außerordentlich hohe. Wie Husemann[2]) und nach ihm Falck[3]) ausführt, soll der bekannte Chemiker Gehlen, welcher 1815 beim Arbeiten mit Arsenverbindungen als erster dem Gase zum Opfer fiel, nur eine Menge eingeatmet haben, welche 0,6 mg metallischen Arsens oder 0,75 mg arseniger Säure entspricht. Auf Grund einer kritischen Prüfung der vorliegenden Angaben kam neuerdings Heffter[4]) zu dem Schluß, daß diese unrichtig sind, und daß der Arsenwasserstoff für den Menschen wohl weniger giftig ist, als bisher angenommen wurde. Aus dem Vergiftungsfall des Chemikers Brittan berechnet er, daß dieser etwa 0,6 g Arsenwasserstoff, entsprechend 0,77 g arseniger Säure, aufgenommen hat, was allerdings eine mehrfach tödliche Dose gewesen sein dürfte. Auf Grund von Versuchen an Katzen von Dubitzki[5]) berechnet Heffter für den erwachsenen Menschen die sicherlich noch zu hohe tödliche Menge von 0,3 g AsH_3, während

---

1) Erste Mitteilung in diesem Archiv 1917, Bd. 82, S. 44.

2) Th. und A. Husemann, Handbuch der Toxikologie, Berlin 1862, S. 816.

3) F. A. Falck, Lehrbuch der praktischen Toxikologie, Stuttgart 1880, S. 101.

4) A. Heffter, Die Giftigkeit des Arsenwasserstoffs für den Menschen. Vierteljahrsheft f. ger. Med. Bd. 55, S. 1.

5) L. O. Dubitzki, Studien über Arsenwasserstoff. Archiv für Hygiene 1910, Bd. 73, S. 1.

sich aus den Versuchen seines Schülers Joachimoglu[1]) eine solche von 0,1—0,15 g des Gases ergeben würde. Auf arsenige Säure umgerechnet, erhält man für die letztgenannten Dosen 0,12—0,18 g, was den mittleren tödlichen Gaben der Säure entspricht. Hiernach wäre der Arsenwasserstoff etwa ebenso giftig wie die arsenige Säure.

Bei den Versuchen von Dubitzki und Joachimoglu handelt es sich indes nicht um direkte quantitative Bestimmungen der Arsenmengen in dem toten Tier. Joachimoglu bestimmte die Gaskonzentration im Blute, Dubitzki die Abnahme der verwandten Gasmenge. Daraus wurden die vom Versuchstiere aufgenommenen Mengen berechnet. Inwieweit diese Ergebnisse richtig sind, kann nur durch direkte Arsenbestimmung im Gesamttier erschlossen werden. Ich stellte mir die Aufgabe, an Versuchstieren zunächst die tödliche Konzentration des Arsenwasserstoffs in der Luft zu ermitteln, Versuche, über die mein Schüler Schulze[2]) schon 1916 teilweise berichtet hat. Ähnliche Prüfungen sind seither durch v. Oettingen[3]) und Joachimoglu[4]) ausgeführt worden. Vor allem aber wurde nach Aufnahme tödlicher Mengen des Gases der Arsengehalt der Tiere quantitativ bestimmt. Die gefundenen tödlichen Gaben wurden dann mit solchen der arsenigen Säure an derselben Tierart verglichen, um daraus endgültig ermitteln zu können, ob das Arsen in der Bindung an Wasserstoff giftiger ist als in seiner wirksamsten Oxydationsstufe, der arsenigen Säure, eine Vergleichung, die ich in einer ersten Mitteilung[5]) schon für Süßwasserinfusorien durchgeführt habe.

Versuchsanordnung.

Zu den Versuchen dienten weiße Mäuse. Sie wurden in der früher[6]) beschriebenen »Narkoseflasche« ausgeführt. Der Arsenwasserstoff wurde, wie schon in den Versuchen von Schulze angegeben ist, in der Flasche selbst aus Calciumarsenid und Wasser, aus einem von der Firma Riedel, Berlin, hergestellten Präparat entwickelt, das

1) G. Joachimoglu, Zur Pharmakologie des Arsenwasserstoffs. Archiv für exp. Pathol. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 32.

2) E. Schulze, Untersuchungen über die Blutwirkung des Arsenwasserstoffs. Dissertation Königsberg, 1916.

3) W. F. v. Oettingen, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Arsenwasserstoffes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1917, Bd. 80, S. 288.

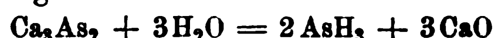
4) G. Joachimoglu, a. a. O.

5) H. Fühner, a. a. O.

6) Derselbe, Die narkotische Wirkung des Benzins und seiner Bestandteile (Pentan, Hexan, Heptan, Octan). Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 115, S. 235.

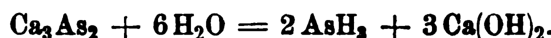
mir von Herrn Geheimrat Thoms freundlich überlassen wurde. Ein solches Präparat verwandten auch Joachimoglu und v. Oettingen.

Die Entwicklung des Gases aus Calciumarsenid (Ca_3As_2) entsprach folgender Gleichung:



$$Ca_3As_2 + 3H_2O = 2AsH_3 + 3CaO$$

oder bei Gegenwart von mehr Wasser:



$$Ca_3As_2 + 6H_2O = 2AsH_3 + 3Ca(OH)_2.$$

Aus chemisch reinem Calciumarsenid müßte man nach obiger Gleichung gegen 60% Arsenwasserstoff erhalten. Das mir überlassene Präparat lieferte aber nur 22% AsH_3, und zwar entstehen aus 1 g des Präparates 100,3 ccm Gas, das aus 33,0 ccm H und 67,3 ccm = 0,22 g AsH_3 besteht. Die Verunreinigung des Gases durch Wasserstoff ist für die toxikologischen Versuche belanglos. Das Calciumarsenid muß natürlich in durchaus trockener Luft aufbewahrt werden, sonst zersetzt es sich rasch. Mein Präparat wurde in einer Glasstöpselflasche im Exsikkator über Kalistangen im Dunkeln aufbewahrt und hielt sich so mehrere Jahre hindurch unverändert, wie wiederholte Bestimmungen zeigten.

Zur Vergiftung der Mäuse mit Arsenwasserstoff wurde das Calciumarsenid auf einem kleinen Filter im Wägeglas abgewogen und dann mit dem Filter auf das Uhrglas in der Narkoseflasche verbracht, auf deren Boden sich das Versuchstier befand. Nachdem die Flasche mit dem Glasstöpsel verschlossen war, wurde mit der Pipette 1 ccm Wasser auf das Calciumarsenid gebracht und darauf das sich entwickelnde, spezifisch schwere Gas (spez. Gew. = 2,69) durch regelmäßiges Zusammendrücken des Gummiballes an der Pipette 5 Minuten lang mit der Luft in der Flasche durchmischt. Analysen des Flascheninhaltes ergaben gute Übereinstimmung mit den nach obigen Angaben aus dem Präparat entstehenden und berechneten Gasmengen. Zur Analyse wurde das Arsenwasserstoffluftgemisch durch ein Glasrohr, das bis auf den Boden der Flasche reichte, abgesaugt, nachdem der Gummiball von der Pipette entfernt war. Zur Absorption dienten mehrere vorgelegte Flaschen mit 1%iger ammoniakalischer Silbernitratlösung. Die quantitative Bestimmung der Arsenmenge geschah durch Titration mit Rhodankalilösung in früher[1]) beschriebener Weise.

Die Arsenbestimmung in dem toten Versuchstier wurde nach dem Verfahren von Rupp und Lehmann[2]) ausgeführt. Dazu wurde

1) H. Fühner, Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffs I. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 46.

2) E. Rupp und F. Lehmann, Zur quantitativen Ausmittelung des Arsens. Arch. d. Pharmaz. 1912, Bd. 250, S. 382. 1913, Bd. 251, S. 1. 1917, Bd. 255, S. 305.

mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure zerstört, das Mangansuperoxyd durch Wasserstoffsuperoxyd entfernt, mit Ferrosulfat und Natriumchlorid versetzt und das Arsen als Arsentrichlorid in eine Aufschwemmung von Natriumbikarbonat in Wasser überdestilliert. Im Destillat läßt sich die entstandene arsenige Säure nach Stärkezusatz mit Jodlösung direkt titrieren, und zwar nach meinen Erfahrungen noch Zehntel Milligramme Arsenik unter Verwendung von 1/500 N.-Jodlösung. Doch sind die durch Titration gewonnenen Werte durchweg um etwa 10% zu hoch und wurden demgemäß korrigiert.

Vergleichungshalber und zur Bestimmung kleinerer Arsenikmengen, bis herab zu 0,005 mg, diente ein von mir[1]) ausgearbeitetes, an anderer Stelle beschriebenes kolorimetrisches Verfahren, das sich am besten brauchbar erwies für Hundertstel Milligramme arseniger Säure.

Zur Vergleichung mit den durch Arsenwasserstoff vergifteten Tieren wurden andere Mäuse durch subkutane Injektion von arseniger Säure (Lösung von 0,1 g As_2O_3 und 0,1 g $NaHCO_3$ in 100 ccm destilliertem Wasser) getötet. Auch diese Tiere wurden in gleicher Weise wie die Arsenwasserstofftiere mit Permanganat und Schwefelsäure zerstört und ihr Arsengehalt ermittelt.

Versuche.

(Zum Teil gemeinsam mit E. Schulze.)

Die Arsenwasserstoffversuche an weißen Mäusen wurden in zweierlei Weise durchgeführt: Es wurde zuerst bestimmt, welche Verdünnungen des Gases innerhalb einiger Stunden tödlich wirken. Die unterste Grenze der Wirksamkeit, d. h. die tödliche Grenzkonzentration des Gases, wurde auf diesem Wege nicht festgestellt. Dagegen wurde sie in einer zweiten Reihe von Versuchen ermittelt, in denen bestimmte Gasverdünnungen nur während 15 und 30 Minuten zur Einatmung gelangten.

Die ersten Versuche wurden bis zu Gaskonzentrationen verfolgt, die den Tod des Tieres in 4—6 Stunden herbeiführten. In Tabelle 1 sind die Arsenwasserstoffverdünnungen in Milligrammen pro Liter Luft mit den Zeiten des Todeseintritts zusammengestellt.

Die höchste in den Versuchen gebrauchte Gaskonzentration betrug 3,137 mg AsH_3 pro Liter Luft. Das Versuchstier (Nr. 2)

1) H. Fühner, Ein einfaches Verfahren zur Bestimmung kleinster Arsenmengen in Leichenteilen. Ber. d. D. pharm. Ges. 1918, Bd. 28, S. 221.

Tabelle 1.

Rasche Vergiftung durch Arsenwasserstoff.

Maus Nr.	Maus Gewicht in g	AsH_3 pro Liter in mg	Maus tot in der Flasche nach
2	17	3,137	34 Minuten
130	20	3,086	30 »
18	14	2,976	33 »
129	14	2,751	23 »
16	13	0,926	85 »
1	15	0,862	65 »
12	18	0,739	100 »
14	18	0,452	105 »
11	17	0,355	70 »
3	16	0,302	82 »
73	10	0,201	220 »
{89	20	{0,196	163 »
{88	20	{0,196	235 »
87	20	0,192	110 »
7	18	0,189	140 »
19	14	0,146	243 »
17	11	0,134	etwa 200 »
5	16	0,133	215 »
{86	18	{0,102	227 »
{85	18	{0,102	etwa 380 »
74	11	0,101	260 »
84	17	0,101	260 »
75	11	0,099	280 »

starb hierin nach 34 Minuten. Schon 10 Minuten nach Beginn der Vergiftung wurde durch Reizung ein Streckkrampf ausgelöst. Das Tier ging dann wieder umher, zeigte aber beginnende Lähmung der Hinterhand. Nach 15 Minuten wurde breiiger Kot entleert. Unter allmählicher Zunahme der Lähmung und wiederholten Krampfanfällen wurde die Atmung immer langsamer. Kurz vor dem Tode betrug die Frequenz 30 pro Minute.

Den Verlauf einer weniger raschen Vergiftung, bedingt durch eine Gaskonzentration von 0,189 mg pro Liter Luft, zeigt Versuchstier 7 der Tabelle, das nach einem Aufenthalt von 140 Minuten in der Flasche einging. Bei diesem wurde in der ersten Stunde der Gaseinwirkung, abgesehen von der Entleerung breiigen Kotes nach 43 Minuten, keine auffällige Veränderung gesehen. Es saß ruhig, mit geschlossenen Augen da, lief auf Reizung umher und zeigte normale Reflexe. Auch die Atemfrequenz, die normal bei der weißen

Maus etwa 200 pro Minute beträgt, war mit 180 Atemzügen nach einer Stunde noch kaum vermindert, sank aber von da an rasch ab. Es wurden nach 80 Minuten 120, nach 95 Minuten 100, nach 115 Minuten 80, nach 125 Minuten 50, nach 130 Minuten 30 Atemzüge pro Minute gezählt. Dabei wurde die Atmung zunehmend angestrengter, eine aufsteigende Lähmung hemmte das Tier mehr und mehr in der Fortbewegung und bis etwa 10 Minuten vor dem Tode lösten Reize reflektorisch Krämpfe aus.

Als drittes Beispiel sei der Verlauf einer Vergiftung mit der Gaskonzentration von 0,10 mg pro Liter Luft nach dem Versuch mit Tier Nr. 84 beschrieben, bei welchem der Tod in 260 Minuten erfolgte. Die Maus von 17 g Gewicht zeigte normal eine Atemfrequenz von 220 pro Minute. Die Zimmertemperatur bei dem Versuche betrug 18,5°. Eine Stunde nach Beginn der Gaseinatmung wurde als Atemfrequenz 200, nach 2 Stunden 180 gezählt. Nach 3 Stunden war sie dann auf 80, nach 4 Stunden auf 10 pro Minute abgesunken. Parallel mit der Abnahme der Atmung verminderte sich die Reflexerregbarkeit und nahm die Lähmung des Tieres zu. Krämpfe waren nicht vorhanden. Breiiger Kot wurde nach 2 Stunden entleert.

Von den 21 in der Tabelle aufgeführten Versuchen (davon zwei mit je zwei Tieren) wurde die Arsenmenge in der Maus in neun Fällen nach Eintritt des Todes bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt, die gemeinsam mit den Analysenergebnissen der weiteren Versuche besprochen sei, bei denen die Versuchstiere nur kurze Zeit verschiedenen Arsenwasserstoffverdünnungen in der Flasche ausgesetzt wurden.

In dieser Weise wurden 16 Versuche angestellt, davon sieben mit je einer, acht mit zwei und einer mit drei Mäusen. Elf der Versuche, bei denen keine Arsenbestimmung ausgeführt wurde, sind in Tabelle 2 aufgenommen. Die anderen fünf mit den Analysenergebnissen in Tabelle 4.

In den in Tabelle 1 wiedergegebenen Versuchen wurde aus dem Grunde davon abgesehen, tödliche Grenzkonzentrationen für den Arsenwasserstoff zu bestimmen, weil sich die Gasverdünnung in der Versuchsflasche im Verlaufe längerer Versuche erheblich ändert, weniger infolge Zersetzung des empfindlichen Gases als wegen seiner allmählichen ausgiebigen Speicherung im Versuchstier, wie dies die weiter unten aufgeführten Analysenergebnisse zeigen. Dagegen wurden solche, wie schon oben erwähnt, ermittelt, bei den kurzdauernden Versuchen, die in Tabelle 2 zusammengestellt sind. Hierbei wurde einige Male so vorgegangen, daß die Mäuse nur 15 Minuten in dem

Gasraum belassen wurden; die Mehrzahl verblieb darin 30 Minuten. Dies gilt namentlich für alle Tiere, deren Arsengehalt quantitativ bestimmt worden ist.

Tabelle 2.

Langsame Vergiftung durch Arsenwasserstoff.

Maus Nr.	Maus Gewicht in g	AsH_3 pro Liter in mg	Maus aus der Flasche genommen nach	Maus tot nach
4	17	1,019	15 Minuten	120 Minuten
6	16	0,318	15 »	420 »
8	19	0,204	15 »	etwa 72 Stunden
9	19	0,151	30 »	» 21 »
20	13	0,151	30 »	» 48 »
{ 47	17	{ 0,147	30 »	28 »
{ 46	16	{ 0,147	30 »	30 »
{ 43	16	{ 0,121	30 »	stirbt nicht
{ 44	18	{ 0,121	30 »	» »
{ 50	17	{ 0,113	30 »	20 Stunden
{ 51	17	{ 0,113	30 »	20 »
{ 52	15	{ 0,113	30 »	etwa 40 »
{ 41	16	{ 0.076	30 »	stirbt nicht
{ 42	16	{ 0,076	30 »	» »
15	20	0,075	30 »	» »
13	20	0,068	30 »	» »

Bei dieser Anordnung entwickelt sich, im Gegensatz zu den ersterwähnten Versuchen, welche zu rasch tödlich verliefen, das bekannte, durch Hämoglobinurie und Ikterus ausgezeichnete typische Vergiftungsbild durch Arsenwasserstoff. Ein Beispiel möge den Verlauf der Vergiftung an der weißen Maus veranschaulichen:

Tier Nr. 8 von 19 g Gewicht wurde bei einer Raumtemperatur von 19° während 15 Minuten in der Gaskonzentration von 0,204 mg pro Liter Luft belassen. Herausgenommen, fraß das Tier und bewegte sich normal. Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden ließ es erstmalig blutigen Harn, während der Kot normal geballt war. 10 Minuten später wurde erneut blutiger Harn in reichlicher Menge entleert. Das Tier saß jetzt meist mit geschlossenen Augen in einer Ecke. Nach 24 Stunden war es noch ziemlich munter, nur an der Hinterhand zeigten sich leichte Lähmungserscheinungen. Über Nacht ließ es wieder blutigen Harn. 3 Tage nach Vergiftungsbeginn fraß die Maus nur noch wenig und bewegte sich auf Reizung schwerfällig weiter. Der Harn war immer noch blutig. Durch Kneifen des Schwanzes waren keine Reflexe mehr auszulösen. Ungereizt blieb

das Tier mit geschlossenen Augen in einer Ecke sitzen. Die Ohren waren deutlich gelb gefärbt. Am Morgen des 4. Tages wurde das Tier tot gefunden.

Die Versuchsergebnisse der Tabelle 1 entsprechen etwa denen, die von Oettingen an weißen Mäusen erhalten hat. Bei den hohen Gaskonzentrationen von mehreren Milligrammen im Liter Luft erfolgte der Tod der Versuchstiere im Verlauf von 20—30 Minuten; bei Konzentrationen von $^1/_2$—1 mg in etwa einer Stunde, bei 0,1—0,2 mg in 2—4 Stunden. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, absorbiert eine Maus aus der Gasverdünnung von 1 mg pro Liter Luft in 15 Minuten schon so viel des Giftes, um innerhalb 2 Stunden einzugehen. Bei gleich kurzer Einwirkungsdauer tötet die Verdünnung von 0,3 mg pro Liter Luft in 7 Stunden, von 0,2 mg in 72 Stunden. Verlängert man die Einwirkungszeit auf eine halbe Stunde, so haben noch 0,15 mg innerhalb 1—2 Tagen tödliche Nachwirkung, während Verdünnungen von 0,1 mg nicht mehr sicher tödlich sind. Die tödliche Grenzkonzentration des Arsenwasserstoffes für weiße Mäuse liegt bei halbstündiger Einwirkung zwischen 0,1 und 0,15 mg pro Liter Luft.

Die Arsenbestimmungen, welche von den mit Arsenwasserstoff vergifteten Tieren ausgeführt wurden, sind in Tabelle 3 und 4 in ihren Ergebnissen zusammengestellt. In beiden Tabellen ist das Gewicht des Versuchstieres angegeben, dann die von dem Tiere eingeatmete Arsenwasserstoffkonzentration in Milligrammen auf 1 Liter Luft, weiter die Zeit, in der das Tier in der Flasche einging (Tabelle 3) oder nach Herausnahme aus der Flasche getötet wurde oder starb (Tabelle 4). Ferner sind die in dem Tier gefundenen Arsenmengen angegeben und zwar zunächst in Form der arsenigen Säure (As_2O_3), in der das Arsen bestimmt wurde teils durch Titration, teils kolorimetrisch. Zwischen beiden Spalten findet sich die Berechnung auf Arsenwasserstoff (AsH_3). In der letzten Spalte der Tabellen wurden die auf 1 g Maus berechneten Mengen arseniger Säure wiedergegeben. Zur Vergleichung der erhaltenen Resultate sind diese am meisten geeignet.

Wie zu erwarten, lieferten bei der Analyse die größten Arsenmengen diejenigen Tiere, welche in höheren Konzentrationen längere Zeit verweilten. Bei einer Arsenwasserstoffverdünnung von etwa 0,2 mg pro Liter Luft, die in 3—4 Stunden zum Tode führte, wurden, als arsenige Säure berechnet, pro Gramm Maus 0,02 mg gefunden (Tiere 88, 89, 73). Ein Tier (Nr. 87), das in der gleichen Gaskonzentration schon nach etwa 2 Stunden einging, hatte nur 0,013 mg als

Tabelle 3.

Arsenbestimmungen bei rascher Arsenwasserstoffvergiftung.

Maus Nr.	Maus Gewicht in g	AsH_3 pro Liter in mg	Maus tot in der Flasche nach	Für die ganze Maus: As_2O_3 titriert in mg	Für die ganze Maus: AsH_3 berechnet in mg	Für die ganze Maus: As_2O_3 kolorim. in mg	Für 1 g Maus As_2O_3 in mg
75	11	0,099	280 Minuten	—	0,118	0,15	0,014
74	11	0,101	260 »	—	0,118	0,15	0,014
84	17	0,101	260 »	0,261	0,205	—	0,015
85	18	0,102	380 »	0,247	0,194	—	0,014
86	18	0,102	227 »	0,302	0,238	—	0,017
87	20	0,192	110 »	0,252	0,198	—	0,013
88	20	0,196	235 »	0,378	0,298	—	0,019
89	20	0,196	163 »	0,432	0,340	—	0,022
73	10	0,201	220 »	—	0,157	0,20	0,020

arsenige Säure aufgenommen, d. h. etwa so viel wie Tiere (Nr. 74, 75, 84, 85, 86), die in der halben Konzentration von 0,1 mg pro Liter Luft erst in 4—6 Stunden eingingen.

Tabelle 4.

Arsenbestimmungen bei langsamer Arsenwasserstoffvergiftung.

Maus Nr.	Maus Gewicht in g	AsH_3 pro Liter in mg	Maus aus der Flasche genommen nach 30 Minuten. Getötet nach	Für die ganze Maus: As_2O_3 titriert in mg	Für die ganze Maus: AsH_3 berechnet in mg	Für die ganze Maus: As_2O_3 kolorim. in mg	Für 1 g Maus As_2O_3 in mg
104	15	0,097	30 Minuten	0,189	0,149	0,160	0,013
105	15,5	0,097	48 Stunden (gestorben)	0,180	0,142	0,110 [+ A. 0,040][1]	0,012
102	20	0,100	30 Minuten	0,171	0,135	0,150	0,008
103	20	0,100	erholt sich, nicht verarbeitet				
100	17	0,137	30 Minuten	0,198	0,156	0,180	0,012
101	17,5	0,137	48 Stunden	0,135	0,106	0,120 [+ A. 0,030][1]	0,007
98	20	0,196	35 Minuten	0,171	0,135	—	0,008
99	22	0,196	24 Stunden	0,216	0,170	0,180	0,010
90	19,5	0,196	48 »	0,252	0,198	[A. 0,010][1]	0,013
91	19	0,196	40 » (gestorben)	—	0,163	0,200 [+ A. 0,020][1]	0,011

1) Im Kot ausgeschiedene Menge.

Etwa dieselben Verdünnungen, welche von Tieren in den Versuchen der Tabelle 3 längere Zeit eingeatmet wurden und akut den Tod herbeiführten, wurden bei anderen Mäusen nur eine halbe Stunde lang zur Einatmung gebracht, worauf die Tiere aus der Flasche genommen und in mit Filtrierpapier belegten Kästchen weiter beobachtet wurden. In vier Fällen wurden die bis zum Tode in Kot und Harn ausgeschiedenen Arsenmengen kolorimetrisch in dem Papier bestimmt und sind in Tabelle 4 unter A. vermerkt. Zur Analyse der ganzen Mäuse wurde von den beiden Tieren, die zusammen in der Flasche vergiftet wurden, mit Ausnahme von Tier Nr. 90, eines sofort nach der Herausnahme aus der Flasche getötet; beim anderen wurde entweder der spontane Eintritt des Todes abgewartet (Tier Nr. 105 und 91) oder das Tier wurde nach 24 (Nr. 99) oder 48 Stunden (Nr. 101) getötet.

Wie erwähnt, ist bei halbstündiger Einwirkung die Arsenwasserstoffverdünnung von 0,15 mg pro Liter Luft sicher innerhalb von 2 Tagen tödlich. In den fünf Versuchen der Tabelle 4 sollten die ersten beiden mit unter-, die letzten beiden mit übertödlichen Dosen ausgeführt werden, der mittlere dritte Versuch mit der tödlichen Grenzkonzentration. Der Verlauf dieser Versuche war kein ganz regelmäßiger: Zwar erholte sich, wie erwartet, Tier Nr. 103 aus der Konzentration von 0,100 mg pro Liter Luft, dagegen ging Tier Nr. 105, das etwa dieselbe Verdünnung eingeatmet hatte, innerhalb von 2 Tagen ein. Die Arsenbestimmungen geben Aufklärung über diese anscheinende Überempfindlichkeit von Tier Nr. 105. Aus der niedrigen Arsenwasserstoffkonzentration von etwa 0,1 mg pro Liter Luft hatte sowohl dieses Versuchstier wie das Vergleichungstier Nr. 104 dieselbe Giftmenge (0,012 und 0,013), als arsenige Säure pro Gramm Tier berechnet, aufgenommen, wie die Versuchstiere Nr. 90 und 91 aus etwa der doppelten Gaskonzentration. Dagegen hatten einige andere Tiere, z. B. ein Tier (Nr. 98) aus dieser Gaskonzentration von etwa 0,2 mg pro Liter Luft nur 0,008 mg As_2O_3 pro Gramm aufgenommen und ein anderes aus der Grenzkonzentration von 0,14 mg pro Liter Luft nur 0,007 mg. Diese Tiere wurden getötet und es erscheint zweifelhaft, daß sie durch diese geringen aufgenommenen Arsenmengen spontan eingegangen wären. **Aus den Versuchen der Tabelle 4 läßt sich ersehen, daß der Tod der Tiere nach halbstündiger Einwirkung mittlerer Arsenwasserstoffkonzentrationen innerhalb 1—2 Tagen eintritt, wenn dieselben, als arsenige Säure berechnet, 0,010—0,012 mg pro Gramm Tier aufgenommen haben.**

Vergleicht man dies Ergebnis der Tabelle 4 mit demjenigen, das bei subkutaner Injektion von arseniger Säure in Salzform an Mäusen derselben Zucht und entsprechendem mittlerem Gewicht erhalten wurde (Tabelle 5), so könnte man geneigt sein, den gasförmigen

Tabelle 5.

Arsenbestimmungen bei Vergiftung durch arsenige Säure.

Maus Nr.	Maus Gewicht in g	As_2O_3 injiziert pro Maus in mg	As_2O_3 injiziert pro 1 g Maus in mg	Maus tot nach	Für die ganze Maus As_2O_3 titriert in mg	Für die ganze Maus AsH_3 berechnet in mg	für 1 g Maus As_2O_3 in mg
82	18,5	0,10	0,005	—	—	—	—
97	14	0,10	0,007	—	—	—	—
83	17,5	0,20	0,011	—	—	—	—
96	14	0,20	0,014	64 Minuten	0,229	0,180	0,016
95	15	0,30	0,020	64 »	0,298	0,234	0,020
94	15	0,40	0,026	58 »	0,396	0,312	0,026
81	12	0,40	0,033	50 »	—	—	—

Arsenwasserstoff als etwas giftiger anzusehen wie die arsenige Säure, da von letzterer die Menge von 0,011 mg pro Gramm Maus den Tod eines Versuchstieres (Nr. 83) nicht herbeigeführt hat, sondern erst die Gabe von 0,014 mg (Nr. 96). Vergleicht man dagegen die Versuche der Tabelle 3 mit den Injektionsversuchen der Tabelle 5, so erscheinen gleiche Arsenmengen als As_2O_3, z. B. 0,02 mg pro Gramm Maus (Nr. 95) subkutan injiziert, insofern wirksamer als der Arsenwasserstoff (Nr. 73), als in ersterem Falle der Tod schon in einer, im anderen erst in etwa 4 Stunden eintrat. Doch lassen sich beide Gifte bei ihrer verschiedenen Wirkungsweise und verschiedenen Verteilung im Organismus in ihrer Wirkungsstärke nicht streng miteinander vergleichen. Soviel aber ergibt sich mit Sicherheit aus meinen Versuchen an der weißen Maus, daß für diese Warmblüter die Bindungsform des Arsens an Wasserstoff als Arsenwasserstoff, AsH_3, keine bedeutend höhere Giftigkeit besitzt als die Bindung an Sauerstoff in Form der arsenigen Säure, As_2O_3.

Es bleibt noch die Besprechung der Tabelle 6, in deren Versuchen zunächst einmal bestimmt wurde, welche Mengen Arsenwasserstoff ein bis zwei Mäuse im Verhältnis zum Gesamtinhalt der 10-Kiloflasche in 30—60 Minuten in ihrem Körper speichern (a). Dann wurde weiter bestimmt, welche Gasmenge (b) sich nach 30—60 Minuten aus der Versuchsflasche wiedergewinnen läßt. a + b, von der Gesamtgasmenge

Tabelle 6.

Bestimmungen der von den Mäusen aufgenommenen und nicht aufgenommenen Arsenwasserstoffmengen.

Maus		Gesamtmenge AsH_3 in der Flasche in mg	Menge AsH_3 pro Liter in mg	Abgesaugt nach	Dauer des Absaugens	Von Maus aufgenommene Menge			Aus Flasche abgesaugte Menge AsH_3 (b) in mg	a + b in mg	Verlust in mg
Nr.	Gewicht in g					As_2O_3 titriert in mg	AsH_3 berechnet (a) in mg	As_2O_3 kolorim. in mg			
Ein Tier											
109	17	1,562	0,139	30 Minuten	60 Minuten	0,380	0,299	etwa 4/10	0,829	1,128	0,434
106	16	1,584	0,140	30 »	60 »	0,366	0,288	3/10—4/10	0,829	1,117	0,467
107	20	1,694	0,151	60 »	60 »	0,405	0,319	etwa 4/10	0,829	1,148	0,546
108	20	1,694	0,151	60 »	60 »	0,401	0,316	» 4/10	0,960	1,276	0,418
113	20	1,210	0,108	60 »	120 »	0,133	0,105	5/100—1/10	0,960	1,065	0,145
112	18	1,276	0,114	60 »	120 »	0,311	0,245	etwa 3/10	1,004	1,249	0,027
124	17	2,178	0,192	60 »	120 »	0,121	0,095	—	1,702	1,797	0,381
111	16,5	2,310	0,206	60 »	120 »	0,267	0,210	2/10—3/10	1,746	1,956	0,354
114	20	2,464	0,220	60 »	120 »	0,356	0,280	3/10—4/10	1,833	2,113	0,351
Zwei Tiere											
127/28	11 und 13	2,112	0,188	60 »	120 »	0,570	0,449	—	1,479	1,928	0,184
125/26	9 » 13	2,200	0,194	60 »	120 »	0,485	0,382	—	1,659	2,041	0,159

subtrahiert, ergeben den in der letzten Spalte der Tabelle aufgeführten Verlust bei den einzelnen Versuchen. Dieser überstieg, wie auch die eingangs erwähnten blinden Versuche zeigten, 20%, wenn mittels der Saugpumpe das Gas durch drei vorgelegte Gefäße mit ammoniakalischer Silberlösung nur eine Stunde lang abgesaugt wurde, während er auf ± 10% bei zweistündigem Absaugen absank.

Wie in den früher besprochenen Versuchen namentlich der Tabelle 4 entsprach auch hier die vom Versuchstier aufgenommene Arsenwasserstoffmenge nicht immer den Erwartungen: So war die Arsenmenge, welche sich in Tier Nr. 124 fand, nur etwa halb so groß, wie die von Tier Nr. 111 bei etwa gleicher zur Anwendung gebrachter Gasverdünnung und gleichem Tiergewicht. Bemerkenswert ist in den Versuchsergebnissen aber vor allem die große Gasmenge, welche von den Tieren gespeichert wurde:

Eine Maus von 20 g Gewicht verdrängt etwa 20 ccm Wasser. Aus dem Gasraum von rund 10 Litern, der 1,7 mg AsH_3 enthielt, nahm Tier Nr. 107 von 20 g oder 20 ccm die Menge von 0,3 mg in einer Stunde auf. Im Liter Luft war nur 0,15 mg Gas enthalten. Das Tier von 20 ccm speicherte demnach die Gasmenge von 2 Litern, d. h. 100mal mehr, als seinem Volum entspricht. Zwei Tiere zusammen in der Flasche (Nr. 127, 128 und 125, 126) speichern im allgemeinen entsprechend mehr. Sie nahmen im Verlauf einer Stunde etwa den fünften Teil des in der Flasche vorhandenen Arsenwasserstoffes auf, so daß bei den Versuchen, wie schon eingangs erwähnt, die Gesamtgasmenge stark abnimmt.

Diese absorbierte Arsenwasserstoffmenge verteilt sich, wie in einer späteren Mitteilung ausführlicher gezeigt werden soll, zu etwa einem Viertel auf die Haut, einem Viertel auf das Blut und einem Viertel auf die Eingeweide ohne Leber, Herz und Lunge. Wie schon Dubitzki an der Katze zeigte, nimmt die Haut der Versuchstiere nicht unbeträchtliche Mengen des Gases auf. Im übrigen zeigen meine Versuche, daß sich aus der quantitativen Bestimmung der abgesaugten Gasmenge die vom Tier aufgenommene Menge annähernd richtig berechnen läßt, so daß die Versuche von Dubitzki, in denen nur diese nicht absorbierte Gasmenge bestimmt wurde, annähernd richtige Resultate geliefert haben dürften.

Zusammenfassung.

Weiße Mäuse wurden in einer »Narkoseflasche« mit in der Flasche selbst aus Calciumarsenid und Wasser entwickeltem Arsenwasserstoff vergiftet.

Bei einer Gaskonzentration von mehreren Milligrammen im Liter Luft erfolgte der Tod der Versuchstiere im Verlauf von einer halben Stunde, bei der Verdünnung von $^1/_2$—1 mg in etwa einer Stunde, bei 0,1—0,2 mg in 2—4 Stunden. Bei nur halbstündiger Einwirkung ist die Verdünnung von 0,1 mg im Liter Luft nicht mehr sicher tödlich, während 0,15 mg unter dieser Bedingung im Verlauf von 1—2 Tagen den Tod zur Folge hat. Die tödliche Grenzkonzentration des Arsenwasserstoffes liegt bei der Einwirkungszeit von einer halben Stunde zwischen 0,1 und 0,15 mg im Liter Luft. Aus einer solchen nehmen die Tiere Arsenmengen auf, die, als arsenige Säure bestimmt, 0,010—0,012 mg pro Gramm Maus betragen.

Die tödliche Grenzdose für die arsenige Säure liegt bei subkutaner Injektion zwar etwas höher, jedoch erscheint der Arsenwasserstoff für weiße Mäuse, soweit eine Vergleichung bei der verschiedenen Wirkungsweise möglich ist, nicht erheblich giftiger als die arsenige Säure.

Aus einer Arsenwasserstoffverdünnung von einigen Milligrammen in 10 Liter Luft speichert eine weiße Maus im Verlauf einer Stunde etwa das Hundertfache ihres Volums.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut und der Medizinischen Klinik der Universität Königsberg.

Über die Resorptionszeit von Gasen in der Bauchhöhle.

Von

Dr. Werner Teschendorf.

(Mit 3 Abbildungen.)

Über die Zeit, in welcher Gase in den Körperhöhlen resorbiert werden, liegen genauere Messungen nicht vor, obwohl diese Frage nicht nur praktische Bedeutung für die Anlegung eines Pneumoperitoneums oder Pneumothorax hat, sondern auch theoretisches Interesse beansprucht, da die Kenntnis der Diffusionsgeschwindigkeit einzelner Gase durch menschliche Gewebe für die Erklärung der Vorgänge bei der Atmung von Wichtigkeit ist. Gingen doch noch A. Schmidt und H. Meyer[1]) von der Erwägung aus, daß man den Sauerstoffaustausch des Organismus bei niederliegender Lungenatmung vielleicht durch intraperitoneale Sauerstoffzufuhr unterstützen könne, wenn sie sich auch überzeugen mußten, daß 1800 ccm in die Bauchhöhle eines Kranken eingebrachter Sauerstoff noch nach 3 Tagen nicht vollständig resorbiert waren. Neuerdings machte Ylppö[2]) die Beobachtung, daß in den Magen gebrachte Gase in verschieden langer Zeit resorbiert werden und das Bestreben haben, sich gegen die Blutgase auszutauschen. Und zwar verschwand Kohlensäure sehr viel schneller als Sauerstoff und dieser wieder schneller als Stickstoff aus dem Magen. Ylppö spricht demgemäß von einer »Magenatmung«.

---

1) A. Schmidt und H. Meyer, Intraperitoneale Infusion und Ernährung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1906, Bd. 85, S. 109.

2) A. Ylppö, Über die Magenatmung beim Menschen. Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 78, S. 273 und Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1650.

Die außerordentliche Verschiedenheit der Geschwindigkeit, mit welcher einzelne Gase und Dämpfe in der Bauchhöhle resorbiert werden, fiel besonders bei Versuchen auf, die ich gemeinsam und auf Veranlassung von Herrn Professor Fühner[1]) auszuführen Gelegenheit hatte. Es handelte sich um Versuche an Kaninchen, denen ein Pneumoperitoneum auf die Weise angelegt wurde, daß eine Flüssigkeit, welche unterhalb der Körpertemperatur siedet, intraperitoneal injiziert wurde, und auf diese Weise im Abdomen verdampft wurde. Injizierte man 1 ccm Äther, so konnte man vor dem Röntgenschirm beobachten, wie das Gasvolumen im Peritonealraum immer kleiner wurde. Andererseits schien Pentandampf schneller resorbiert zu werden als ein entsprechendes Quantum Luft. Die hier gemachte Wahrnehmung, daß die Resorptionszeit von Dämpfen und Gasen in der Bauchhöhle auf röntgenologischem Wege sehr gut verfolgt werden kann, gab Veranlassung, die Resorptionszeiten verschiedener Gase genauer zu bestimmen.

Über das Ergebnis dieser Versuche wurde bereits von Herrn Professor Fühner[2]) in der Deutschen medizinischen Wochenschrift kurz berichtet.

Die Bauchhöhle als Raum zur Bestimmung der Resorbierbarkeit der Gase zu wählen, hat außer dem Gesagten den Vorteil, daß der Einwand einer spezifischen Tätigkeit des Peritoneums bei der Gasresorption nicht in Frage kommt, wie für die Lungenalveolen verschiedentlich angenommen wurde, und daß das Peritoneum als gut resorbierendes Gewebe von Versuchen mit Flüssigkeiten her bekannt ist.

Sehen wir die Literatur daraufhin durch, welche Angaben über die Resorption von Gasen in den Körperhöhlen gemacht werden, so können wir außer direkten Angaben bei einzelnen Autoren aus Berichten über Pneumothorax und Pneumoperitoneum eine Reihe von Schlüssen ziehen, die zumeist darauf hinauslaufen, daß am langsamsten Stickstoff resorbiert wird. Die Pleura des Menschen resorbiert nach allgemeiner Übereinstimmung (s. bei Forlanini[3])) bei wiederholter Nachfüllung des Pneumothorax immer langsamer. Eine gesunde Pleura resorbiert Stickstoff bei erstmaliger Füllung rasch, bis mehr

1) H. Fühner, Pneumoperitoneum durch Pentandampf an Stelle von Sauerstoff. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8, S. 205.

2) Derselbe, Die peritoneale Resorptionszeit von Gasen. Ebenda 1921, Nr. 46, S. 1393.

3) C. Forlanini, Behandlung der Lungenschwindsucht mit künstlichem Pneumothorax. Ergebnisse der inner. Med. und Kinderheilk. 1912, Bd. 9, S. 621.

als 100 ccm in 24 Stunden. Sauerstoff, der in der Pleurahöhle nach Wenkebach[1]) zur Behandlung chronischer Pleuraempyeme und nach Böttner[2]) zur Behandlung von Pleuraexsudaten nach Lungenschüssen zwecks Entfaltung der Lunge in Mengen von etwa 600 bis 1000 ccm eingeblasen wird, verschwindet nach Böttner in 3—4 Tagen, während ungefähr die gleiche Menge Stickstoff noch nach 16 Tagen nicht vollständig resorbiert wird. Wegen der anscheinend besonders großen Empfindlichkeit der Pleura, soll auf die Gasresorption in den Pleurahöhlen jedoch nicht näher eingegangen werden.

Bei Gaseinblasungen in die Bauchhöhle, welche Simons[3]) 1870 an Hunden und Kaninchen vornahm, muß die Resorption von Kohlenoxyd sehr langsam vor sich gegangen sein, da die Tiere nicht an Vergiftungserscheinungen erkrankten, und auch ein Kohlenoxydspektrum im Blut dauernd vermißt wurde. Nur ein Absinken der Körpertemperatur wurde wahrgenommen. Wegner[4]) sah starke Lufteinblasungen in die Bauchhöhle von Kaninchen in 3 Tagen zurückgehen. Bei wiederholten Luftinjektionen am gleichen Tier schien die Resorption bei den folgenden Malen etwas langsamer von statten zu gehen als beim ersten Mal. Immerhin konnte er Tiere 7 Monate lang wöchentlich zweimal aufblasen, ohne ihren Gesundheitszustand zu schädigen. Jedenfalls rief Lufteinblasung keine Exsudation hervor. Bei Sektionen zeigten sich manchmal schwielige Verdickungen an der Oberfläche der Leber, Milz und vorderen Magenwand, seltener zottige polypöse Auflagerungen am Peritoneum.

Für die menschliche Bauchhöhle gibt u. a. Hyman[5]) an, daß Sauerstoff in der Menge, wie sie zum Pneumoperitoneum nötig ist (1—1 1/2 l), in 24 Stunden resorbiert zu sein pflegt. Nach Lufteinblasungen können, wie ich mich selbst überzeugt habe, beim Menschen oft noch nach 2 Wochen und länger Reste in der Bauchhöhle wahrgenommen werden. Bekanntlich wird deshalb nach Anlegung eines Pneumo-

1) K. F. Wenkebach, Über die Heilung des chronischen (tuberkulösen) Empyems mittels künstlichem Pneumothorax. Grenzgeb. der Med. und Chirurg. Bd. 19, S. 851.

2) A. Böttner, Über Lungenschüsse. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 3, S. 91.

3) R. Simons, Vorläufige Mitteilungen über eine neue Genese der Temperaturerniedrigung. Inaug. Dissert. Bonn 1870.

4) G. Wegner, Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotomie. Langenbecks Archiv f. klin. Chirurg. 1877, Nr. 20, S. 51.

5) A. S. Hyman, Radiology in artefic. pneumoperitoneum. Med. rec. 1920. Bd. 97, Nr. 3, S. 100.

peritoneums das Gas nach der Durchleuchtung soweit als möglich wieder aus der Bauchhöhle künstlich entfernt. Über die Kohlensäure wird aus einer mir leider nicht zugänglichen Veröffentlichung von Haggard, Howard und Henderson[1]) bekannt, daß ihre Spannung in der Bauchluft sehr bald der der Alveolarluft und derjenigen im arteriellen Blut gleich wird. Sauerstoff entweicht erheblich langsamer als Kohlensäure aus dem Abdomen, verhält sich im Prinzip aber ebenso, desgleichen Luft. Von der Außenluft kann andererseits Kohlenoxyd und Äther in die Bauchhöhle einwandern. Diese Angabe entspricht den wichtigen Untersuchungen von Tobiesen[2]) über die Pneumothoraxluft, nach welchen eine Gegendiffusion vom Blute nach dem Pneumothorax stattfindet, so daß das Pneumothoraxgas sich regelmäßig zu einem Gasgemisch von 90% Stickstoff, 4% Sauerstoff und 6% Kohlensäure umwandelt, gleichgültig, welches von ihnen infundiert wurde. Es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß dieser Vorgang in der Pleurahöhle sich um so eher abspielen wird, je mehr der Druck daselbst negativ wird. Im übrigen wird dieser Vorgang bei der Besprechung der Resorptionsverhältnisse noch zu berücksichtigen sein.

Methodik.

Abmessung und Einbringung der Gase in die Bauchhöhle des Kaninchens geschah mittels folgender Versuchsanordnung.

Abb. 1 zeigt eine umgekehrt stehende, 100 ccm fassende, bauchige Glaspipette *B*, die einen kleinen Gasometer darstellt und mittels eines weiten Korkstopfens in einen Glaszylinder *b* wasserdicht einmontiert ist. Dieser Zylinder kann mit warmem Wasser gefüllt werden, um den Inhalt der Glaspipette auf eine gewünschte Temperatur zu bringen. Die Pipette selbst läuft nach oben in den Hahn *A* aus, von dem ein Schlauch zu einer Punktionsnadel führt; unten ist die Pipette durch einen doppelt durchbohrten Gummistopfen verschlossen, in dessen eine Öffnung ein mit dem Glashahn *D* versehenes Glasrohr *d*, in die andere Öffnung ein gebogenes Rohr *e* eingeführt ist. *e* ist mittels eines Schlauches mit einer Mariotteschen Flasche verbunden, deren Höhe beliebig eingestellt werden kann. *d* kann durch einen Schlauch mit einem Kippschen Apparat oder einem Gasometer in Verbindung

---

1) Haggard, W. Howard and Henderson, Yandell. Gas tension on the abdominal cavity, with some evidence on the diffusion of Gases within the body. Il of Biol. Chem. 1919, Bd. 38, S. 71; Ref. Zentralbl. f. Biochem. und Biophys. 1921, Nr. 23, S. 132.

2) Fr. Tobiesen, Die Zusammensetzung der Pneumothoraxluft. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 115, S. 399.

gebracht werden. Wird Hahn *D* geöffnet und die Mariottesche Flasche gesenkt, so wird bei geschlossenem Hahn *A* die Pipette mit Gas aus dem Kippapparat usw. gefüllt werden. Nach Schließen des Hahns *D* und Heben der Mariotteschen Flasche läßt man die erste Füllung der Pipette nach Öffnen des Hahnes *A* entweichen. Erst nach zweiter oder dritter Füllung stößt man die Punktionsnadel in den

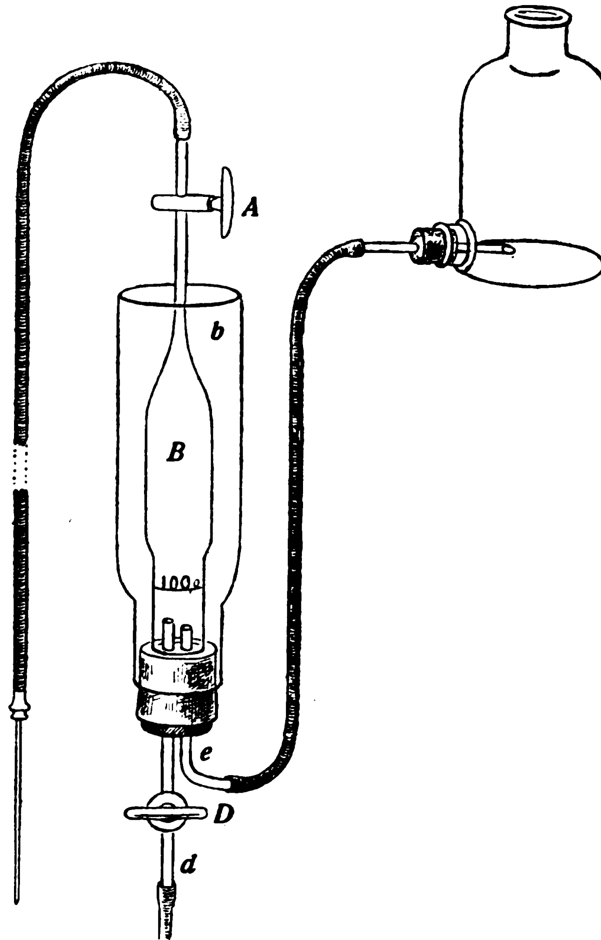


Abb. 1.

Bauch des Tieres und läßt das Gas in der beschriebenen Weise einströmen. Anstechen des bei Kaninchen besonders stark ausgebildeten Coecums geschah mehrfach, führte aber in keinem Fall direkt zur Peritonitis, bzw. erkennbaren Schädigung des Tieres.

Die Prüfung der Resorptionszeit geschah auf röntgenologischem Wege. Die Tiere wurden zur Gasinfusion auf einen mit Leinwand bespannten Holzrahmen gebunden und sofort nach der Infusion durchleuchtet, wobei der Rahmen senkrecht gestellt wurde. Dabei setzte

sich das Gas unterhalb des Zwerchfells ab, wo es sich von Leber, Darm und Lungenschatten deutlich abgrenzte. Durch wiederholtes Nachdurchleuchten wurde möglichst genau der Zeitpunkt bestimmt,

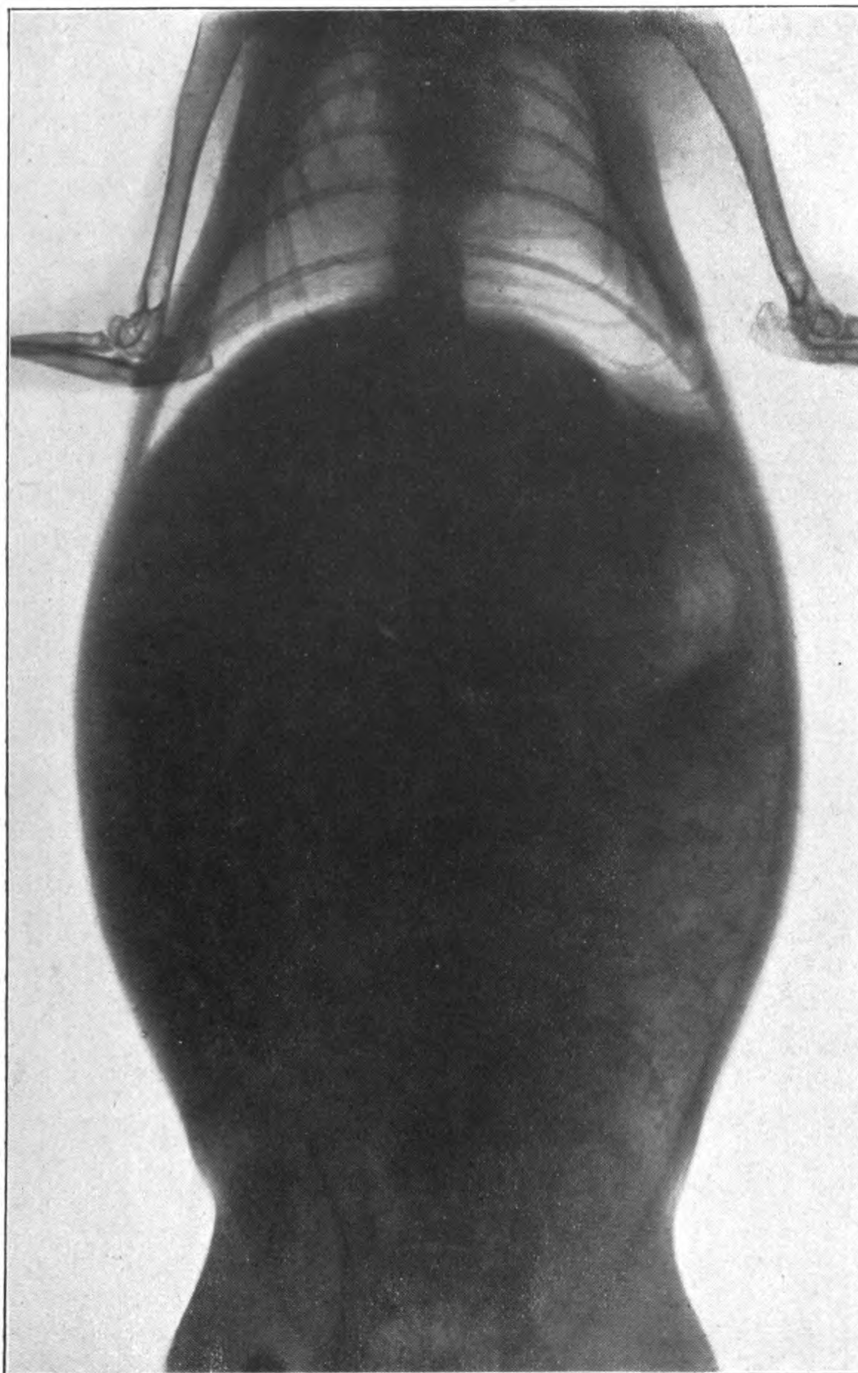


Abb. 2.

an welchem das Gas aus dem Abdomen verschwunden war. Um quantitativ ein annäherndes Urteil zu haben, wurden zunächst Untersuchungen nach Einblasung von 50 und 100 ccm am gleichen Tier

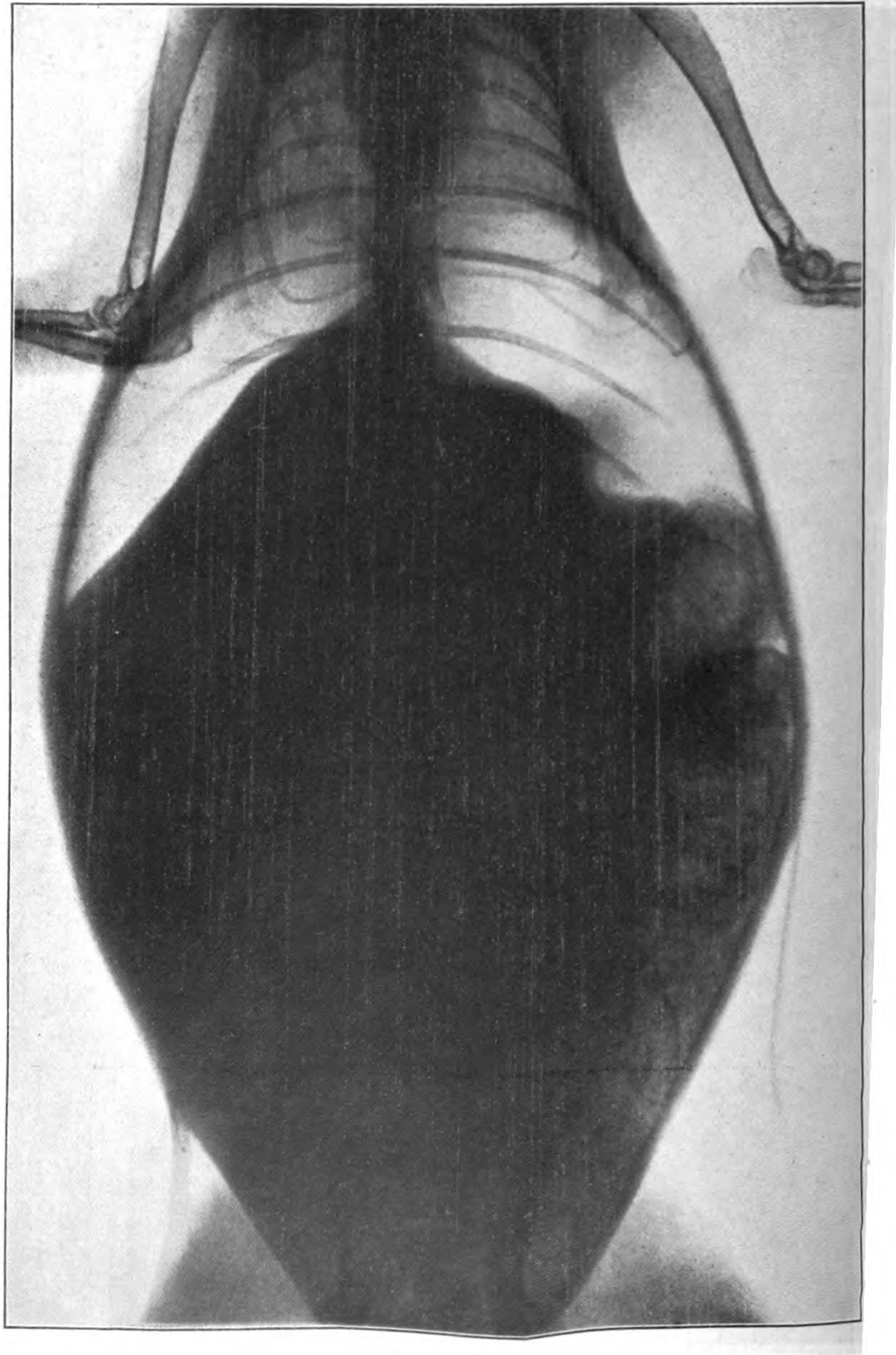


Abb. 3.

vorgenommen, die Differenzen nach Infusion derartiger Mengen sind in Abb. 2 und 3 wiedergegeben, welche ein Tier nach Aufblasung mit den genannten Mengen darstellt. Selbstverständlich läßt sich danach nicht die gesehene Gasmenge quantitativ angeben. Da der Druck in der Bauchhöhle im Anfang nach einer Gasinfusion am größten ist, ist es leicht verständlich, daß die Resorption anfangs am stärksten, zum Schluß am langsamsten vor sich gehen wird, also das Bild einer Kurve bietet, die zuerst steil ansteigt, sich dann aber bald abflacht und schließlich mit der Abszisse fast parallel wird.

Das Fortbestehen eines kleinen Restes fiel besonders auf, wenn Mengen von 200 ccm Gas intraperitoneal infundiert wurden, hauptsächlich, wenn es sich um langsam resorbierbare Gase handelte. Dieser Vorgang beruht wohl größtenteils auf der erwähnten Gegendiffusion, die sich dann am stärksten bemerkbar macht, wenn der Druck in der Bauchhöhle sehr langsam abnimmt, bzw. gleich 0 wird. Derartige Verhältnisse müssen das Verweilen eines kleinen Gasrestes begünstigen, und die an Tieren gewonnenen Resultate haben in theoretischer Beziehung nur deshalb Wert, weil die Versuchsbedingungen stets konstant gehalten wurden. Dies geschah einmal dadurch, daß an möglichst gleich großen Tieren gearbeitet wurde, zweitens, daß an 2 gleich schweren Tieren einmal dasselbe Gas geprüft wurde, das andere Mal die Resorptionszeit zweier verschiedener Gase bestimmt wurde, und solche Bestimmungen am gleichen Tier wiederholt wurden; drittens an dem gleichen Tier nach einer Reihe von Versuchen das zuerst infundierte Gas zum Schluß wieder angewandt wurde, um zu sehen, ob die Bauchhöhle mit der Zeit an Resorptionsfähigkeit abgenommen hätte. Da die Tiere mit einzelnen Ausnahmen nicht allzulange im Gebrauch waren, kamen größere Differenzen bei der Resorptionszeit desselben Gases nicht zur Beobachtung. Für ein Kaninchen von ungefähr 2 kg Gewicht erwies sich eine Menge von 100 ccm Gas geeignet, da hierbei das Fortbestehen kleiner Reste lange nicht in dem Maße beobachtet wurde, als wenn die doppelte Gasmenge eingeführt wurde.

Versuche.

Im Interesse der Raumersparnis glaube ich davon absehen zu dürfen, die Versuche einzeln in Form der aufgenommenen Protokolle mitzuteilen. Statt dessen sei die größte Anzahl der Versuche, bei denen 100 ccm Gas infundiert wurden, in Form einer Tabelle zusammen gestellt, die nach den geprüften Gasen geordnet ist. Aus dem Datum ist ersichtlich, welche Versuche am gleiche Tage vor-

Lft. Nr.	Kaninchen Nr.	Gas	Temperatur in Grad	Menge in ccm	Injektionszeit
1	1	Stickstoff	Zimmer-temperatur	100,0	16. II. 1921 12^h 15′ p. m.
2	12	»	»	100,0	18. VII. 1921 11^h 00′ a. m.
3	2	Sauerstoff	»	100,0	16. II. 1921 12^h 15′ p. m.
4	7	»	»	100,0	13. VII. 1921 9^h 45′ a. m.
5	12	»	»	100,0	13. VII. 1921 9^h 45′ a. m.
6	3	Stickoxydul	»	100,0	18. II. 1921 3^h 25′ p. m.
7	1	»	»	100,0	22. II. 1921 5^h 35′ p. m.
8	2	»	»	100,0	24. II. 1921 9^h 00′ a. m.
9	3	»	»	100,0	1. III. 1921 11^h 00′ a. m.
10	3	Wasserstoff	»	100,0	22. II. 1921 5^h 30′ p. m.
11	2	»	»	100,0	2. III. 1921 5^h 30′ p. m.
12	13	»	»	100,0	18. VII. 1921 11^h 00′ a. m.
13	7	»	»	100,0	20. VII. 1921 5^h 30′ p. m.

Zwischen-durchleuchtung	Zeitpunkt der beendeten Resorption	Gesamt-resorptionszeit	Bemerkungen
17. II. 1921 Abnahme 18. II. 1921 erheblicher Rest 19. II. 1921 kleine Menge	20. II. 1921 Abdomen leer	3 – 4 Tage	Gewicht des Tieres 2120 g
19. VII. 1921 großer Gasrest 20. VII. 1921 kleiner Gasrest 21.—22. VII. 1921 Spur	23. VII. 1921 leer	3 Tage nur eine Spur blieb länger	2300 g Gewicht
16. II. 1921 6^h 00′ p. m. großer Rest 17. II. 1921 1^h 00′ p. m. Spur	17. II. 1921 6^h 00′ p. m. leer	über 24 Stunden	1900 g Gewicht
13. VII. 1921 5^h 00′ p. m. fast leer 14. VII. 1921 9^h 30′ a. m. Spur	14. VII. 1921 12^h 00′ mittags leer	22 Stunden	1800 g Gewicht
13. VII. 1921 5^h 00′ p. m. großer Rest	14. VII. 1921 9^h 30′ a. m. leer	weniger als 24 Stunden	—
4^h 10′ p. m. geringe Menge	6^h 00′ p. m. leer	weniger als 150 Minuten	1850 g Gewicht
6^h 55′ p. m. geringe Gasmenge	7^h 30′ p. m. ganz geringe Spur	mehr als 120 Minuten	—
10^h 45′ a. m. keine erhebliche Abnahme	12^h 00′ mittags ebenso	—	Verunreinigung des Gases?
12^h 00′ mittags ganz kleiner Gasrest unter rechtem Zwerchfell	1^h 00′ p. m. eben erkennbare Spur [1])	mehr als 60 Minuten	1) Auch noch nach 6 Stunden erkennbar. Kleine Verunreinigung? Gegendiffusion?
23. II. 1921 10^h 00′ a. m. etwa halbsoviel Gas 6^h 00′ p. m. geringe Gasmenge	24. II. 1921 leer	über 24 Stunden	—
3. III. 1921 9^h 40′ a. m. kleiner Gasrest 5^h 30′ p. m. Spur	4. III. 1921 leer	etwa 24 Stunden	—
7^h 00′ p. m. kleiner Gasrest	19. VII. 1921 9^h 00′ a. m. leer	weniger als 22 Stunden (etwas größeres Tier!)	2300 g Gewicht
21. VII. 1921 9^h 30′ a. m. kleiner Rest 7^h 00′ p. m. Spur	22. VII. 1921 9^h 00′ a. m. leer	über 26 Stunden	1800 g Gewicht

Lft. Nr.	Kaninchen Nr.	Gas	Temperatur in Grad	Menge in ccm	Injektionszeit
14	13	Wasserstoff	Zimmer-temperatur	100,0	20. VII. 1921 5 h 30′ p. m.
15	3	Kohlensäure	»	100,0	3. III. 1921 5 h 15′ p. m.
16	1	»	»	100,0	4. III. 1921 5 h 30′ p. m.
17	4	»	»	100,0	11. III. 1921 5 h 30′ p. m.
18	7	»	»	100,0	27. VII. 1921 9 h 25′ a. m.
19	9	»	»	100,0	27. VII. 1921 9 h 35′ a. m.
20	3	Kohlenoxyd	»	100,0	7. III. 1921 5 h 30′ p. m.
21	4	»	»	100,0	8. III. 1921 5 h 20′ p. m.
22	13	»	»	100,0	13. VII. 1921 11 h 30′ a. m.
23	2	Äthylchloriddampf	38	100,0	28. II. 1921 5 h 30′ p. m.
24	1	Bromäthyldampf	38	100,0	1. III. 1921 5 h 30′ p. m.
25	7	Ätherdampf[2])	Körper-temperatur	etwa 100,0	30. VII. 1921 11 h 15′ a. m.
26	2	Schwefelwasserstoff	Zimmer-temperatur	100,0	9. III. 1921 5 h 30′ p. m.
27	3	»	»	50,0	9. III. 1921 6 h 00′ p. m.

Zwischen-durchleuchtung	Zeitpunkt der beendeten Resorption	Gesamt-resorptionszeit	Bemerkungen
21. VII. 1921 9^h 00′ a. m. kleiner Gasrest 3^h 00′ p. m. Spur	21. VII. 1921 7^h 00′ p. m. leer	etwas über 22 Stunden	—
5^h 21′ p. m. merkliche Resorption 6^h 00′ p. m. kleiner Rest	6^h 45′ p. m. leer	weniger als 90 Minuten	—
6^h 05′ p. m. großer Teil resorbiert 6^h 30′ p. m. Spur enthalten	6^h 45′ p. m. leer	über 100 Minuten	—
5^h 35′ p. m. keine erkennbare Resorption	7^h 00′ p. m. sehr kleiner Rest	über 90 Minuten	1900 g Gewicht
9^h 45′ a. m. kleiner Rest 10^h 00′ a. m. weitere Abnahme	10^h 15′ a. m. leer	weniger als 50 Minuten	—
9^h 45′ a. m. schon ein Teil resorbiert 10^h 00′ a. m. Spur	10^h 15′ a. m. leer	weniger als 45 Minuten	—
6^h 15′ p. m. ebensoviel Gas 8. III. 1921 9^h 30′ a. m. kleine Gasblase	8. III. 1921 12^h 00′ mittags leer	16—18 Stunden	Keine Vergiftungssymptome
6^h 30′ p. m. ebensoviel Gas 9. III. 1921 9^h 30′ a. m. kleine Gasblase	9. III. 1921 12^h 00′ mittags leer	16—18 Stunden	Keine Vergiftungssymptome
13. VII. 1921 etwa die Hälfte	14. VII. 1921 9^h 30′ a. m. leer	weniger als 22 Stunden	Keine Vergiftungssymptome
28. II. 1921 5^h 34′ p. m. kleiner Rest	28. II. 1921 5^h 36′ p. m. leer	etwa 6 Minuten	Keine Narkose
1. III. 1921 5^h 33′ p. m. geringe Menge	1. III. 1921 5^h 55′ p. m. dieselbe Spur	etwa 3 Minuten	Keine Narkose
Schwinden des Gases vor dem Schirm zu verfolgen	11^h 16′ a. m. leer	etwa 1 Minute	2) 1/2 ccm flüssiger Äther intraperitoneal, nach 1 1/2 ccm Äther leichte Narkose
—	Post mortem[3] kleiner Rest	—	3) Atmungsstörungen mit Exitus 4 Minuten nach Beginn der Injektion
—	Post mortem kleiner Rest	—	Exitus 3 Minuten nach Injektion unter gleichen Erscheinungen

Lft. Nr.	Kaninchen Nr.	Gas	Temperatur in Grad	Menge in ccm	Injektionszeit
28	4	Pentandampf	38	100,0	18. III. 1921 5^{h} 30′ p. m.
29	4	»	Körpertemperatur	etwa 100,0[4]	22. III. 1921 5^{h} 00′ p. m.
30	1	»	»	etwa 100,0[5]	22. III. 1921 9^{h} 30′ a. m.
31	11	»	40	100,0	11. VII. 1921 11^{h} 30′ a. m.
32	7	Äthan	Zimmertemperatur	100,0	8. VI. 1921 10^{h} 20′ a. m.
33	7	»	»	100,0	28. VI. 1921 12^{h}00′ mittags
34	7	»	»	100,0	6. VII. 1921 11^{h} 15′ a. m.
35	7	Methan	»	100,0	21. VI. 1921 11^{h} 05′ a. m.
36	10	»	»	100,0	21. VI. 1921 11^{h} 15′ a. m.
37	9	»	»	100,0	28. VI. 1921 12^{h}00′ mittags
38	7	»	40	100,0	11. VII. 1921. 11^{h} 30′ a. m

Zwischen-durchleuchtung	Zeitpunkt der beendeten Resorption	Gesamt-resorptionszeit	Bemerkungen
19. III. 1921 9^h 30′ a. m. etwa noch 1/3 vorhanden 5^h 30′ p m. fast alles resorbiert	20. III. 1921 9^h 00′ a. m. leer	über 24 Stunden	Beim Eindringen des Dampfes Abwehrbewegungen und Schreien
23. III. 1921 9^h 00′ a. m. kleiner Rest 5^h 00′ p. m. Spur Gas	24. III. 1921 9^h 00′ a. m. leer	über 25 Stunden	4) Aus 0,5 ccm flüssigen Pentan + 0,5 ccm Paraffin (injiziert)
22. III. 1921 5^h 00′ p. m. noch wenig resorbiert 13. III. 1921 9^h 00′ a. m. kleiner Rest 4^h 00′ p. m. Spur	24. III. 1921 9^h 00′ a. m. leer	über 30 Stunden	5) Wie vorher Tier schon viel im Versuch gewesen
3^h 50′ p. m. noch wenig resorbiert 12. VII. 1921 9^h 00′ a. m. kleiner Rest	12. VII. 1921 3^h 00′ p. m. leer	(über) 24 Stunden weniger als 28 Stunden	1850 g Gewicht
4^h 15′ p. m. kleiner Gasrest 6^h 45′ p. m. Spur	9. VI. 1921 9^h 30′ a. m. leer	über 8 Stunden	—
4^h 00′ p. m. größter Teil resorbiert 7^h 00′ p. m. Spur	29. VI. 1921 9^h 00′ a. m. leer	über 7 Stunden	—
7^h 00′ p. m. eine Spur Gas sichtbar	7. VII. 1921 9^h 00′ a. m. leer	über 8 Stunden	—
5^h 30′ p. m. kleiner Rest 22. VI. 1921 9^h 10′ a. m. bis 1^h 00′ p. m. Spur Gas	5^h 30′ p. m. ebenfalls Spur 22. VI. 1921 9^h 15′ a. m. leer	über 24 Stunden	Spur Gas blieb länger bestehen
5^h 30′ p. m. wenig abgenommen 22. VI. 1921 9^h 00′ a. m. Spur?	22. VI. 1921 1^h 00′ p. m. leer	22—26 Stunden	2100 g Gewicht
4^h 00′ p. m. wenig resorbiert 29. VI. 1921 9^h 30′ a. m. und 6^h 00′ p. m. kleiner Rest 30. VI. 1921 5^h 00′ p. m. Spur	Spur bis 31. VI. 1921 vormittags	etwa 24—28 Stunden	1800 g Gewicht Spur bleibt bestehen
3^h 50′ p. m. geringe Abnahme 7^h 00′ p. m. weniger 12. VII. 1921 9^h 45′ a. m. Spur	12. VII. 1921 12^h 00′ mittags leer	24—25 Stunden	—

genommen wurden. Interkurrent starben an Peritonitis Tier 4 und 5. Die übrigen zeigten nach der Tötung keine sichtbaren Veränderungen am Peritoneum, bis auf Blutaustritte bei einzelnen Tieren an den Punktionsstellen.

Gase, deren Resorptionszeit bestimmt wurde, waren: Stickstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Kohlensäure, Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff, Stickoxydul, Methan und Äthan. Stickstoff und Sauerstoff waren in Bomben bezogen. Die übrigen wurden selbst entwickelt. Die beiden letzten wurden durch Einwirken von Wasser auf Zinkmethyl und Zinkäthyl dargestellt, welche in Ampullen von Kahlbaum bezogen wurden.

In Dampfform wurden Äthylchlorid, Äthylbromid, Äther und Pentan (Kahlbaum) geprüft.

Außer Schwefelwasserstoff, bei dessen Infusion die Tiere sofort starben, wurden irgendwelche klinischen Erscheinungen, wie vorausgeschickt werden soll, nicht beobachtet. Am Leukocytenbild, das beim Kaninchen wohl durch Verdauungsvorgänge usw. normalerweise einigen Schwankungen unterworfen ist, wurden Besonderheiten, außer gelegentlichen neutrophilen Leukocytosen, nicht festgestellt. Narkoseerscheinungen wurden bei 100 ccm Gas- bzw. Dampfmenge nicht beobachtet, nach Äther und Äthylchlorid vielleicht eine leichte Analgesie. Deutlichere Narkoseerscheinungen wurden gesehen, als einem Kaninchen nacheinander 1 ccm und darauf $^1/_2$ ccm flüssiger Äther in die Bauchhöhle injiziert wurden, der in der Bauchhöhle zu etwa 200 ccm, bzw. 100 ccm verdampfte. Doch sind die Bedingungen, unter denen bei peritonealen Ätherinjektionen Narkose eintritt, bereits von Fühner[1]) quantitativ pro kg Tier näher bestimmt worden.

Im einzelnen sind die Versuche in vorstehender Tabelle zusammengestellt.

Weitaus am längsten war die Anwesenheit von Stickstoff in der Bauchhöhle wahrzunehmen, mindestens 3 Tage lang. Die gleiche Menge Sauerstoff wurde in weniger als der halben Zeit resorbiert. Das Methan durchschnittlich etwa ebenso rasch, meist etwas langsamer; Pentandampf, gewonnen durch Verdampfen von flüssigem Pentan (Kahlbaum), indem der in der Versuchsanordnung beschriebene kleine Gasometer auf 38° erwärmt wurde, hielt sich durchschnittlich gleichfalls etwas länger als 24 Stunden in der Bauchhöhle der Versuchstiere auf. Etwas schneller als Sauerstoff wurde Wasser-

1) H. Fühner, Pneumoperitoneum. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8, S. 205.

stoff resorbiert, merklich schneller Kohlenoxyd, 100 ccm durchschnittlich in 17 Stunden. Vergiftungserscheinungen bei diesem Gas wurden nicht beobachtet. Erheblich schneller ging die Resorption von Äthan vor sich, durchschnittlich in 8 Stunden. In 1—2 Stunden wurde Stickoxydul resorbiert, Kohlensäure schneller, rund in 1 Stunde. Außerordentlich schnell ging die Resorption von Schwefelwasserstoff vor sich. Wurden 100 ccm dieses Gases in die Bauchhöhle eines Kaninchens von über 2 kg Körpergewicht gebracht, so traten sofort beim Einleiten des Gases heftige Abwehrbewegungen auf. Danach folgten sehr schnell Erstickungserscheinungen. Die Atmung wurde unregelmäßig und krampfhaft und setzte bald aus. Das Tier starb 4 Minuten nach Beginn der Injektion. Bei der sofort nach dem Tode vorgenommenen Durchleuchtung fand sich noch eine geringe Gasmenge im Abdomen. Die Sektion ergab einen normalen Befund an den inneren Organen. Bei Infusion von 50 ccm Schwefelwasserstoff bei einem Tier von 1850 g Körpergewicht traten dieselben Erscheinungen auf.

Äthylchlorid, das ebenso wie das Pentan in unserem kleinen Gasometer verdampft wurde, resorbierte sich in etwa 6 Minuten, Äthylbromid anscheinend schneller. Doch bestehen für die genaue Vergleichung dieser Substanzen gewisse Schwierigkeiten, da es nicht leicht ist, die Infusion mit gleichmäßiger Schnelligkeit vorzunehmen und der Druck, welcher in der Bauchhöhle dem eindringenden Gas entgegengesetzt wird, jedesmal ein verschiedener ist. So habe ich denn auch in Kontrollversuchen das eine Mal etwas längere, das andere Mal kürzere Zeiten mit diesen Dämpfen beobachtet. Geeigneter ist für diese Bestimmungen, die Substanzen bei einer Temperatur, bei welcher sie noch flüssig sind, in die Bauchhöhle mit einer Spritze zu injizieren, dann entspricht ungefähr $^1/_2$ ccm Flüssigkeit einer Gasmenge von 100 ccm bei Körpertemperatur. Versuche, die in dieser Weise mit Äther vorgenommen wurden, ergaben eine Resorptionszeit von etwa 2 Minuten.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Versuche ergaben, daß gleiche Volumina verschiedener Gase oder Dämpfe mit außerordentlich verschiedener Geschwindigkeit in der Bauchhöhle des Kaninchens resorbiert werden. Die Extreme bildeten Ätherdampf, von welchem 100 ccm in etwa 2 Minuten resorbiert werden, und Stickstoff, von dem die gleiche Menge erst in etwa 80 Stunden aus der Bauchhöhle des Versuchstieres verschwindet. Die Erklärung ist in erster Linie auf physikalischem Gebiet zu suchen.

Vornehmlich drei Faktoren sind zu berücksichtigen, das Diffusionsvermögen der Gase durch die Zellwandungen, die Absorption in den Körperflüssigkeiten, und der Druck in der Bauchhöhle. Für die Diffusion durch die Zellwandungen wird man schwerlich genauere Zahlen angeben können. Die Alveolarwandungen bieten dem Gasaustausch bekanntlich nur ein sehr geringes Hindernis. Wenn man den Faktor, den man für diese Verhältnisse berechnet hat, auf das Peritoneum überträgt, oder ihn noch mit einem vielfachen multipliziert, so wird er für die meisten Gase noch immer weit hinter dem Faktor zurückbleiben, der durch die Absorption der Gase in den Flüssigkeiten entsteht, ausgedrückt durch den Absorptionskoeffizienten. Vergleichen wir die gefundenen Resorptionszeiten mit den Absorptionskoeffizienten unserer Gase und Dämpfe, so finden wir in der Tat weitgehende Parallelen. Für Gase mit sehr großem Diffusionsvermögen stellen sich jedoch recht erhebliche Abweichungen heraus, da wir nicht allein die Diffusion durch die Zellwandungen, sondern auch die Diffusion in und durch das Blut berücksichtigen müssen. Besonders ist die Resorptionszeit des Wasserstoffes eine sehr viel kleinere, als wir sie nach seinem geringen Absorptionskoeffizienten erwarten dürften. Es scheint daher angebracht, auf die physikalischen und chemischen Verhältnisse bei der Gasresorption kurz einzugehen. Für den Fall, daß dann die Flüssigkeit kein chemisches Bindungsvermögen für das diffundierende Gas besitzt, geht die Absorption dem Absorptionskoeffizienten entsprechend vor sich, dessen Größe durch die Temperatur und den herrschendem Druck beeinflußt wird. Besteht ein chemisches Bindungsvermögen, so wird, wofern dieses nicht vom Partialdruck des Gases abhängig ist, die gesamte Gasmenge gebunden werden, anderenfalls die Bindung ebenfalls von dem herrschenden Druck abhängig sein, nur daß nicht, wie im zuerst erwähnten Falle zwischen Druck und absorbierten Volumen direkte Proportionalität (Henrysches Gesetz) vorhanden ist.

Nach denselben Gesetzen wird umgekehrt die Abgabe an die Außenluft erfolgen. Und umgekehrt werden die Gase der Außenluft das Bestreben haben, in den gasgefüllten Raum einzuwandern. Es ergeben sich dann Versuchsbedingungen, wie sie Kassner[1]) an einem mit Wasser abgeschlossenen Gasraum herstellte. Je höher aber in letzterem der Druck ist, um so weniger wird der letzte und um so schneller der erste Vorgang erfolgen. Weiterhin wird es nicht gleichgültig sein, ob das Gas des gasgefüllten Raumes schon in der

1) G. Kassner, Beitrag zur Kenntnis der Diffusion der Gase. Arch. d. Pharmaz. 1918, Bd. 256, S. 103.

Außenluft vorhanden ist oder nicht. In diesem Fall ist die Flüssigkeit nach den genannten Gesetzen bereits mit Gas beladen und der hier herrschende Partialdruck des Gases wird von dem Gasdruck im gasgefüllten Raum für den Diffusionsvorgang abzuziehen sein. Andernfalls hat sowohl für die Diffusion wie für die Gegendiffusion das Daltonsche Gesetz zu gelten, daß sich bei konstantem Druck ein Gas gegen ein anderes so verhält wie ein luftleerer Raum.

Fassen wir die Faktoren, welche wir zu berücksichtigen haben, zusammen, so finden wir

1. den intraabdominalen Druck.
2. Den Partialdruck der Gase in der Außenluft, bzw. Blut.
3. Das Diffusionsvermögen der Gase durch Zellmembranen.
4. Das Absorptionsvermögen der Körperflüssigkeiten, speziell des Blutes,

a) es besteht kein spezifisches Bindungsvermögen, der Absorptionsvorgang ist ein rein physikalischer;

b) das Blut geht mit dem Gase eine labile Verbindung ein;

c) das Blut geht mit dem Gase eine stabile Verbindung ein.

Zur Berechnung derartiger Vorgänge gibt Loewy[1]) für die Lungenatmung eine Formel an, die mit einigen Modifikationen auch auf unsere Verhältnisse anwendbar ist. Jedoch muß man dabei, wie auch Ylppö (a. a. O.) bei seinen Berechnungen der Gasresorption im Mageninhalt angibt, sehr viel Annäherungswerte in Kauf nehmen. Es erscheint daher zweckmäßiger, von einer Berechnung der Resorptionszeiten abzusehen und nur zu vergleichen, wieweit die Resorptionszeit einer bestimmten Gasmenge den dabei tätigen Hauptfaktoren parallel geht, der Absorption und der Diffusion. Man hat dabei den Vorteil, aus der Literatur bekannte physikalische Versuche zur Vergleichung heranziehen zu können. In Frage kommen vor allem Bestimmungen der Diffusion von Gasen durch Flüssigkeitsschichten, um so mehr als man sich den Blutweg für vorliegende Verhältnisse mit einer Flüssigkeitsschicht von geringer Dicke und großer Oberfläche vorstellen kann, durch welche der Gasaustausch von einem gasgefüllten Raum mit der atmosphärischen Luft vermittelt wird. Wir müssen dabei allerdings die verschiedenen Druckverhältnisse, die wir im Durchschnitt genommen als einigermaßen konstant gelten lassen können, und die Diffusion durch die Zellmembranen unberücksichtigt lassen.

1) A. Loewy, Die Gase des Körpers und der Gaswechsel. 1. Die Gase des Körpers. Oppenheims Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere Bd. 4, Teil 1, S. 103ff.

Die ältesten Versuche über die Diffusion durch Flüssigkeitsschichten, mit denen unter den angeführten Einschränkungen eine Vergleichung unserer Untersuchungen erfolgen kann, sind von Exner[1]) ausgeführt, welcher Gase durch eine Lamelle von Seifenwasser in die atmosphärische Luft diffundieren ließ. Die Diffusion geht dabei nach einem von ihm aufgestellten Gesetz vor sich, welches durch die Formel

$$\frac{\alpha}{\sqrt{\delta}}$$

ausgedrückt wird, worin α den Absorptionskoeffizienten, δ die Dichte des Gases bezeichnet. In einer späteren Arbeit konnte Exner[2]) dasselbe gesetzmäßige Verhalten auch für eine Reihe von Dämpfen nachweisen. Die Dicke der Flüssigkeitsschicht ruft dabei nach Stefan[3]) keine prinzipielle Abweichung hervor, da er in seinen Diffusionsversuchen mit Kohlensäure durch Wasser gegen Luft in Kapillaren (um Strömungen in der Flüssigkeit zu vermeiden) zeigen konnte, daß das in der Zeiteinheit diffundierende Gasvolumen der Länge der Flüssigkeitssäule umgekehrt proportional ist.

Die Gültigkeit dieser Exnerschen Regel wurde von Hüfner[4]), welcher verschiedene Gase durch eine Wasserschicht, die von dem zu prüfenden Gas durch eine Hydrophanplatte getrennt war, in Kohlensäure diffundieren ließ, im wesentlichen bestätigt. Hagenbach[5]) fand zwar bei Versuchen über die Diffusion von Gasen durch wasserhaltige Gelatineschichten, daß die Exnersche Regel Abweichungen zuläßt, dieselben sind jedoch nicht derart, daß sie von einer Vergleichung der Resorptionszeiten der von uns verwandten Gase mit dem Exnerschen Gesetz abhalten können.

Im folgenden ist daher eine Tabelle (2) aufgestellt, in welcher die von uns geprüften Gase nach der Ausrechnung des Exnerschen Gesetzes, des Quotienten aus Absorptionskoeffizient und Quadrat-

---

1) F. Exner, Über den Durchgang der Gase durch Flüssigkeitslamellen. Poggendorffs Annalen der Physik und Chemie 1875, Bd. 115, S. 231 und 443.

2) Derselbe, Über die Diffusion der Dämpfe durch Flüssigkeitslamellen. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. 1877, Bd. 75, 2. Abt. (Mathem.-naturwiss. Klasse), S. 263.

3) Stefan, s. b. Hagenbach, w. u.

4) G. Hüfner, Über die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten einiger Gase für Wasser. Wiedemanns Annalen der Physik u. Chemie 1897, Bd. 60, S. 134. S. a. Arch. f. Anat. und Physiol. 1897, S. 112.

5) A. Hagenbach, Über die Diffusion durch wasserhaltige Gelatine. Wiedemanns Annalen der Physik und Chemie 1898, Bd. 65, S. 673.

wurzel aus der Dichte, geordnet sind. Gegenüber den Zahlen der Exnerschen Arbeit ist zu bemerken, daß die Werte auf 0° und 760 mm Quecksilberdruck reduziert sind. Die beobachteten Resorptionszeiten in der Bauchhöhle sind daneben eingetragen.

Tabelle 2.

Gas bzw. Dampf	Absorptions-koeffizient α bei 0°	Dichte δ bei 0°	$\frac{\alpha}{\sqrt{\delta}}$	Beobachtete Resorptionszeit von 100 ccm in der Bauchhöhle des Kaninchens
Ätherdampf	12,17	2,5464	7,629	etwa 2 Minuten
Schwefelwasserstoff	4,3706 (Schönfeld)	1,17664	4,0293	etwa 3—5 Minuten
Chloräthyldampf	3,0[1]	2,225	2,0	etwa 5 Minuten
Kohlensäure	1,7967 (Bunsen)	1,5198	1,4574	45—90 Minuten
Stickoxydul	1,3052 (Carrius)	1,52292	1,0576	60—150 Minuten
Äthan	0,0946 (Bunsen)	1,03675	0,09468	7—9 Stunden
Wasserstoff	0,02148 (Winkler)	0,069255	0,0816	22—24 Stunden
Methan	0,05499 (Bunsen)	0,553	0,07327	24—26 Stunden
Sauerstoff	0,04903 (Dittmar)	1,10531	0,046636	20—24 Stunden
Pentandampf	0,08[2]	3,2114	0,04524	25—28 Stunden
Kohlenoxyd	0,03537 (Winkler)	0,96715	0,03596	16—18 Stunden
Stickstoff	0,02348 (Winkler)	0,97026	0,023837	3—4 Tage

Wir sehen in der Tabelle die Resorptionszeiten um so größer werden, je mehr die Zahlen, die sich aus dem Exnerschen Gesetz berechnen lassen, abnehmen. Ausnahmen bilden vor allem Sauerstoff

1) Annäherungsweise nach E. Frey, Die Chloräthylkonzentration im Blut des Warm- und Kaltblüters beim Eintritt der Narkose. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, Nr. 29.

2) Schätzungsweise nach der Löslichkeitsangabe bei H. Fühner, Die narkotische Wirkung des Benzins und seiner Bestandteile (Pentan, Hexan, Heptan, Oktan). Ebenda 1921, Bd. 115, S. 235.

und Kohlenoxyd, deren spezifisches Bindungsvermögen mit dem Blutfarbstoff bekannt ist. Daher ist die Resorptionszeit dieser beiden Gase kleiner, als sie nach dem physikalischen Gesetz vorausgesagt werden kann. Mit dem größeren Bindungsvermögen zwischen Kohlenoxyd und Blutfarbstoff hängt es wohl auch zusammen, daß dieses Gas schneller resorbiert wird als der Sauerstoff. Sonst finden sich in der Tabelle keine Ausnahmen, obgleich die Absorption der Gase und Dämpfe im Blut mehr oder weniger von der des Wassers abweicht. Hierauf und die erwähnten für die vorliegende Vergleichung vernachlässigten Faktoren ist es wohl zurückzuführen, daß die Übereinstimmung zwischen dem Exnerschen Gesetz und den Resorptionszeiten nur eine qualitative und keine quantitative ist. Dennoch läßt sie sich bei einigen Gasen, bei denen die erwähnten Fehlerquellen anscheinend geringer sind, auch in quantitativer Hinsicht nachweisen. Z. B. ist die Exnersche Zahl für Stickoxydul etwa zwölfmal größer als die des Wasserstoffes und die Resorption des letzten geht etwa ebensoviel mal langsamer vor sich als beim erstgenannten Gas. Ähnliches kann man auch für Stickoxydul und Methan, sowie für Methan und Stickstoff feststellen, wenn auch die Übereinstimmung keine vollständige ist. Immerhin sind die Exnerschen Zahlen mit den bestimmten Resorptionszeiten gut vergleichbar und ihr qualitatives Parallelgehen bildet eine genügende Erklärung für den weitgehenden Unterschied, der zwischen den Resorptionszeiten der einzelnen Gasarten und Dämpfe besteht.

Zusammenfassung.

Auf röntgenologischem Wege wurde die Resorptionszeit einiger Gase und Dämpfe bestimmt, welche in der Menge von je 100 ccm in die Bauchhöhle eines Kaninchens eingeblasen wurden.

Als durchschnittliche Werte wurden gefunden:

für	100	ccm	Stickstoff	80	Stunden
»	100	»	Pentandampf . .	26	»
»	100	»	Wasserstoff . . .	25	»
»	100	»	Methan	25	»
»	100	»	Sauerstoff	24	»
»	100	»	Kohlenoxyd . . .	17	»
»	100	»	Äthan	8	»
»	100	»	Stickoxydul . . .	2	»
»	100	»	Kohlensäure . . .	1	»
»	100	»	Schwefelwasserstoff	5	Minuten
»	100	»	Äthylchlorid . . .	5	»
»	100	»	Äther	2	»

Narkosen wurden nach 100 ccm-Infusionen nicht wahrgenommen. Bei Infusion von Schwefelwasserstoff trat schnelle Atemlähmung und Tod der Versuchstiere ein.

Die Resorption folgt den physikalischen Gesetzen, nach denen Gase durch Flüssigkeitsschichten diffundieren, im wesentlichen nach dem Exnerschen Gesetz (Quotient aus Absorptionskoeffizient und Quadratwurzel aus der Dichte) bzw. dem Produkt aus Absorptionskoeffizient und Diffusionskoeffizient (Stefan). Gase mit besonderer Affinität zu den Körperflüssigkeiten werden schneller resorbiert als nach diesem Gesetz zu erwarten ist.

XVIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Über die Wirkung von Gasen auf den isolierten Dünndarm des Kaninchens.

Von

Dr. **Werner Teschendorf,**

Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung und 3 Kurven.)

Die Wirkung von Gasen kann sich am Darm nach zwei Richtungen äußern: erstens mechanisch durch Dehnung, Aufblähung, zweitens pharmakologisch. In diesem Falle werden die Gase entweder direkt von der Darmschleimhaut absorbiert oder kommen gelöst in Darminhalt oder Darmsaft zur Resorption. Auch können sie auf dem Wege der Diffusion in die Zellen der Darmwand und in das Blut gelangen. Der letzte Vorgang spielt jedoch nach Kan Kato[1]) keine wesentliche Rolle und ist auch auf Grund folgender Überlegung als gering zu bemessen: Wir wissen zwar aus den Untersuchungen über die Lungenatmung, daß die Diffusion neben der Absorption bei dem Gasaustausch im Körper in Rechnung gezogen werden muß. (Siehe bei Loewy[2]).) Bestimmt man aber den Anteil der Diffusion rechnerisch oder experimentell, so ergeben sich hierfür für den Austausch der meisten Gase, mit Ausnahme hauptsächlich des Wasserstoffs, sehr geringe Werte. Ferner ist der Weg durch die Darmschleimhaut sehr viel größer als durch das respiratorische Epithel der Lunge, so daß die Diffusion in der Darmschleimhaut

---

1) Kan Kato, Über Gasresorption im Darm. Internat. Beiträge zur Pathol. und Therap. der Ernährungsstörungen 1910, Bd. 1, S. 3/5. Referat Nr. 998 im Zentralbl. f. Biochem. u. Biophys. 1910, Bd. 10, S. 312.

2) A. Loewy, Die Gase des Körpers. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Jena 1911, Bd. 4, T. 1, S. 103/104.

einen größeren Widerstand zu überwinden hat. Man wird außerdem die Diffusion um so eher vernachlässigen können, als Gasmengen, die auf diesem Wege in die Körperzellen gelangen, keine Wirkung entfalten, wenn sie sich nicht in ihnen lösen oder sich chemisch binden; also auch durch Diffusion in tiefere Gewebsschichten eingedrungene Gase können nur durch Absorption zur Wirkung gelangen. Für die Resorption von Gasen wird daher der für die Körpertemperatur geltende Absorptionskoeffizient ausschlaggebend sein, wozu sich der Druck im Darm als direkt proportionaler Faktor hinzugesellt. Besteht jedoch zwischen dem Gas und den Körperflüssigkeiten ein chemisches Bindungsvermögen, so richtet sich die Gasabsorption im wesentlichen nach der Affinität, welche die Flüssigkeit zu dem Gas besitzt und ist von dem herrschenden Druck mehr oder weniger unabhängig. Schließlich kann es für die Resorption eines Gases im Darm nicht gleichgültig sein, ob es ein atmosphärisches ist oder nicht, da die Absorptionsverhältnisse für ein Gas um so günstiger liegen müssen, je niedriger sein Partialdruck im Blut ist.

Aber auch Gase, die ihrem Volumen nach den Darm bereits stark blähen, werden selbst bei völliger Resorption an Menge meist zu gering sein, um Erscheinungen am Gesamtorganismus hervorrufen zu können, zumal mit der Absorption in den Darmgefäßen eine Ausscheidung in der Lunge Hand in Hand geht. Eine Allgemeinwirkung wird daher nur bei langdauernder Neuzufuhr oder Neuentwicklung eines Gases im Darm zustande kommen. Die pharmakologische Wirksamkeit der Gase wird, soweit sie ihrer Resorbierbarkeit nach in Frage kommt, in erster Linie eine lokale sein und sich auf den Darm selbst erstrecken.

Chemische Analysen von Darmgasen sind sowohl beim Menschen, als auch in Tierversuchen bei bestimmter Nahrungszufuhr ausgeführt worden. Nach Hamarsten[1]) bildet einen Teil der Darmgase die verschluckte Luft, jedoch wird der Sauerstoffgehalt der Darmgase übereinstimmend als sehr gering angegeben, da dieses Gas schon von der Magenwand absorbiert wird, während Stickstoff bei seinem kleinen Absorptionskoeffizienten, ohne erheblich absorbiert zu werden, den ganzen Darmkanal durchwandert. Die Zusammensetzung der übrigen Darmgase richtet sich nach der genossenen Nahrung. Besonders hoch ist der Gehalt an Kohlensäure, die im Magen gebildet wird und nach Schierbeck[2]) dort nüchtern eine Spannung von 30—40 mm Hg, nach Eiweißkost 130—140 mm Hg hat. Nach

1) O. Hamarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie 1907, 6. Aufl., S. 403. Wiesbaden.

2) Schierbeck, s. bei Hamarsten, a. a. O.

Planer[4]) kann sie im Darm je nach der Nahrung etwa 38—48% der Darmgase ausmachen. Die Kohlensäureentwicklung muß ziemlich stark sein, da sie vom Magen, wie Ylppö[1]) in Selbstversuchen feststellte, bereits wieder ziemlich rasch resorbiert wird, und zwar setzen sich 700—1000 ccm Kohlensäure innerhalb einer Stunde mit dem Partialdruck der Kohlensäure im Blut ins Gleichgewicht.

Bei der Milchverdauung und der Buttersäuregärung der Kohlehydrate entsteht Wasserstoff. Bei der Eiweißfäulnis bildet sich Methylmerkaptan und Schwefelwasserstoff. Dies Gas entsteht nach Heffter[2]) besonders bei oraler Zufuhr von Schwefel sowohl im Dünn- wie Dickdarm. Es wirkt besonders anregend auf die Dickdarmperistaltik und wird vermöge seines sehr hohen Absorptionskoeffizienten sehr leicht vom Organismus aufgenommen und entweder oxydiert oder in den Lungen ausgeschieden. Auch bei diesem, von den Darmgasen wohl am leichtesten resorbierbaren Gas kommen allgemeine Vergiftungserscheinungen höchstens bei chronischem Schwefelgebrauch vor (Meyer und Gottlieb[3])). Bei der Eiweißfäulnis entsteht in reichlicher Menge Methan, nach Ruge[4]) ungefähr zu 26—38%, nach Nahrung mit Hülsenfrüchten sogar zu 44—56% der Gesamtmenge der Darmgase.

Über die Zeit, die die Darmgase zur Passage durch den Darmkanal brauchen, geben die erwähnten Selbstversuche von Ylppö einen Anhalt, welcher nach Luftaufblähung des Magens bereits nach 2 Stunden Flatulenz einsetzen sah.

Versuchsanordnung.

Zur Beobachtung der Wirkung von Gasen auf den isolierten Darm schien die Versuchsanordnung von Trendelenburg[5]) in entsprechend abgeänderter Form geeignet, die die Darmperistaltik mit Hilfe des Volumens des Darminhaltes registriert. Die Abänderungen kamen unter den Gesichtspunkten zustande: 1. den Gasdruck, 2. die Gasmenge im Darm konstant zu halten. Da der Gasauftrieb im Darm um so größer ist, je tiefer das isolierte Darmstück in Flüssigkeit gesenkt wird, wurde zunächst eine Versuchsanordnung angewandt, bei welcher der Darm nahe der Flüssigkeitsoberfläche horizontal befestigt war, indem an der Aufbindungsstelle bei Trendelenburg ein |⊨-Rohr angeschlossen wurde, dessen hori-

1) A. Ylppö, Über die Magenatmung beim Menschen. Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 78, S. 273.

2) A. Heffter, Beiträge zur Pharmakologie des Schwefels. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1904, Bd. 51, S. 175.

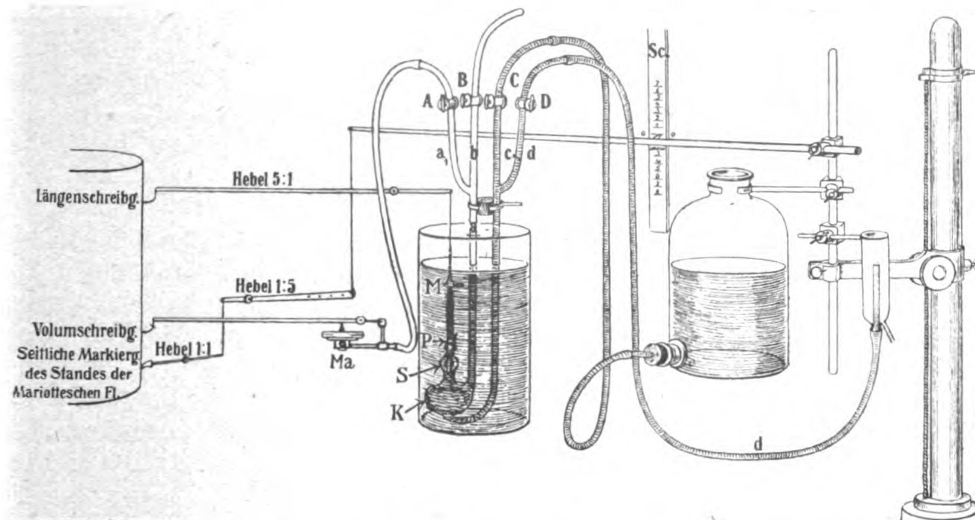
3) H. Meyer und R. Gottlieb, Experiment. Pharmakol. Berlin-Wien 1920, 4. Aufl., S. 229.

4) Ruge bei F. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. Berlin 1881, S. 329. Daselbst auch Planer.

5) P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie 1917, Bd. 81, S. 55.

zontaler Teil in den Darm eingebunden wurde. Der Faden, mit welchem das Darmstück am stomachalen Ende verschlossen war, führte über eine in der Flüssigkeit befindliche Rolle zum Hebel, welcher die Länge markierte, das obere Ende des Rohres diente zur Gaseinführung, wobei die Mariottesche Flasche gesenkt wurde. Die Resultate mit dieser Versuchsanordnung ließen jedoch nach mehreren Richtungen hin zu wünschen übrig, so daß ich nicht näher auf sie eingehen will. Es wurde daher zu einer anderen Versuchsanordnung übergegangen, bei der das Darmstück senkrecht in der Flüssigkeit angeordnet war und zwar in der Überlegung, daß, wenn die Druckverhältnisse stets konstant gehalten werden und die Aufblähung immer gleich stark ist, man die pharmakologische Wirkung von Gasen daneben voraussichtlich trotz des Überwiegens der ersten Wirkung noch werde erkennen können.

Diese Versuchsanordnung ist in untenstehender Abbildung wiedergegeben. Zum Aufbinden des Darmes diente eine abnehmbare Kappe P, die auf das Ansatzstück zugeschliffen war. Unterhalb dieser Stelle war das Glasrohr durch



Versuchsanordnung (schematisch). Druckschreibung (unterster Schreibhebel) stand in Seitenstellung, die anderen in Stirnstellung. $Sc.$ = Skala zum Ablesen des Standes der Mariotteschen Flasche. Zeitschreibung ist in der Zeichnung fortgelassen.

den Hahn G von 0,5 cm Bohröffnung verschließbar. Unterhalb dieses Glashahnes wurde das Glasrohr kurz vor seiner Umbiegungsstelle zu einer abgeplatteten Kugel K erweitert; von der zur Mariotteschen Flasche führenden Röhre c wurde die Röhre d abgezweigt und hinter der Verzweigungsstelle die Hähne C und D angebracht. Röhre d führte zu einer Überlaufsvorrichtung, die auf den Flüssigkeitsspiegel in der Mariotteschen Flasche eingestellt werden konnte. In den oberen Teil der Glaskugel K war eine weitere Röhre a eingeschmolzen, die sich in a_1 und b verzweigte, welche mit den Hähnen A und B versehen waren. a_1 führte zu einer fein reagierenden Mareyschen Kapsel (Ma), deren Hebel in Stirn-

schreibung einem Kymographion anlag. Statt der Mareyschen Kapsel wurde in einer Reihe von Versuchen der von Trendelenburg angegebene Volumschreiber verwandt, bei dessen Verwendung Hahn *C* geschlossen wurde, da sonst von Röhre *a* aus nur ein Teil des verdrängten Volumens registriert wird. Jedoch war in unserer Versuchsanordnung der Widerstand der Flüssigkeit, der sich der Darmperistaltik entgegensetzte, geringer, wenn auf die Registrierung des gesamten verdrängten Volumens verzichtet wurde und Hahn *B* während der Registrierung offen blieb. In diesem Fall erwies sich die Aufzeichnung durch die Mareysche Kapsel als genügend. Zum Versuch wurde der Glasapparat so weit unter 39° warme Tyrodelösung[1]) gesenkt, daß der Oberrand der Glaskappe sich 7 cm unter dem Flüssigkeitsspiegel befand, desgleichen die Mariottesche Flasche gefüllt und nach Austreibung der Luft aus den Röhren *c* und *d* nebst Verbindungsschläuchen die Flüssigkeitsspiegel über der Glasapparatur, in der Mariotteschen Flasche und Überlaufsvorrichtung auf das gleiche Niveau eingestellt, bzw. sich einstellen gelassen. Der gleiche Flüssigkeitsspiegel stellt sich bei geöffnetem Hahn *B* auch in Röhre *a* ein. Wurde jetzt ein 6 cm langes Stück Dünndarm auf das Ansatzstück *P* gebunden, dieses auf die Apparatur aufgesetzt, wozu diese bis etwa 2 cm unter den Flüssigkeitsspiegel gehoben wurde, und das stomachale Ende des Darmstückes mit einem Faden verschlossen und einem Hebel zur Aufzeichnung der Längsschreibung verbunden, so hatte man bei geschlossenen Hähnen *B* und *D* die Trendelenburgsche Versuchsanordnung, nur daß die Volumschreibung von *a* abgeleitet wurde. Zu den Gasversuchen wurde in das stomachale Ende des Darmes ein kleiner Metallhahn *M* eingebunden, der mit dem Hebel, der die Längsbewegungen in Stirnschreibung registrierte, so ausgewogen war, daß der Hebel auf den Darm nur einen ganz geringen Zug ausübte. Dieser Metallhahn war während des Versuches geschlossen und diente dazu, das Gas entweichen zu lassen. Die Gasfüllung geschah im Prinzip so, daß ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen in der Glasapparatur durch ein gleich großes Gasvolumen ersetzt wurde, welches in den Darm gelangte ohne den Druck in der Mariotteschen Flasche zu erhöhen.

Im einzelnen gestaltete sich ein Versuch folgendermaßen: Bei gleichem Flüssigkeitsdruck im Darm und umgebender Flüssigkeit ist, während des Fehlens der Peristaltik, Hahn *G* geschlossen, desgleichen Hahn *A* und *D*. Hahn *B* und *C* werden geöffnet. Glasröhre *b* wird durch Ansaugen bis oben mit Flüssigkeit gefüllt und Hahn *B* geschlossen. Jetzt wird mittels eines Schlauches, aus dem die Luft vertrieben ist, ein Gasometer an Röhre *b* angeschlossen, Hahn *B* geöffnet und vorsichtig etwas Gas in die Glaskugel *K* gedrückt, welches sich im obersten Teil derselben sammelt und den Raum bis zum Glashahn *G* füllt. Ist dies geschehen, so wird der Schlauch von Röhre *a* entfernt, worauf durch Rückstrom aus der Überlaufsvorrichtung so viel Gas aus dem Glaskörper *K* verdrängt wird, als sich unterhalb der Einschmelzungsstelle der Röhre *a* befindet. Jetzt wird Hahn *D* geschlossen und *C* geöffnet, worauf sich in Röhre *a* der alte Flüssigkeitsspiegel wieder einstellt, darauf wird Hahn *B*

1) Zusammensetzung s. bei Trendelenburg, a. a. O.

geschlossen und *A* geöffnet. Mit einem Glasstab wird jetzt auch Hahn *G* geöffnet. Die im Darm befindliche Flüssigkeit sinkt nach unten und das Gas steigt im Darm in Blasen auf und füllt ihn vollständig. Die Gasmenge ist dabei so abgepaßt, daß nur ein kleiner Überschuß in die oberste Stelle der Aufsatzkappe hinunterreicht.

Veränderungen des Standes der Mariotteschen Flasche konnten mit Hilfe eines doppelten Hebelsystemes in fünffacher Verkleinerung aufgeschrieben werden. Die Längsschreibung wurde fünfmal vergrößert in Stirnschreibung aufgezeichnet.

Zur Besprechung der mechanischen Wirkung oder der Darmblähung durch Gase war ein Gas zu wählen, dessen geringer Absorptionskoeffizient von vornherein eine pharmakologische Einwirkung ausschloß. Es lag auf der Hand, dazu Stickstoff zu wählen. Es zeigte sich aber sofort, daß zwischen der Wirkung des Stickstoffs und der atmosphärischen Luft kein erkennbarer Unterschied bestand, so daß wir zunächst die Vorgänge bei einer Luftaufblähung betrachten können. Wurde ein 6 cm langes Darmstück mit Luft gefüllt, so war in der gewählten Versuchsanordnung, bei welcher der tiefste Punkt des Darmstückes sich 7 cm unter Wasser befand, der Gasdruck gleich dem Auftrieb, welchen eine Luftsäule von dem Volumen und der Form des Dünndarmstückes bildet, die bis zu dieser Tiefe hinabreicht. Die Aufblähung war also eine verhältnismäßig starke. Aus diesem Grunde war es nicht angängig, den Darm eines Meerschweinchens zu gebrauchen, da dieser bei einem derartigen Innendruck zu schnell ermüdete. Geeignet war jedoch Kaninchendünndarm, der in einigen Pausen mehrfach aufgebläht werden konnte, ohne stärkere Ermüdungszeichen erkennen zu lassen. Beim Eindringen der Luft erfolgte eine Dehnung der Längs- und Ringmuskeln, die sich entweder in einem schnellen Absinken des Hebels der Längsschreibung äußerte, oder zunächst eine Kontraktion der Längsmuskeln auslöste, der dann eine baldige Erschlaffung unter ständiger Verminderung der Pendelbewegungen folgte. Bei manchen kräftig arbeitenden Dünndarmstücken kam diese Ausdehnung wenig oder überhaupt nicht zustande (Kurve 2, Anf.), man konnte sogar eine Tonuszunahme bemerken, die sich beim Ablassen des Gases dann aber noch erheblich steigerte. Nach Trendelenburg[1]), welcher die Wirkung der Steigerung des Flüssigkeitsdruckes im Innern des Darmes untersuchte, wäre eine Kontraktion der Längsmuskeln als erste Reaktion beim Eindringen der Gase als Regel zu erwarten gewesen. Sie trat jedoch bei frischen Darmstücken, welche 10—15 Minuten nach dem Aufbinden

1) a. a. O.

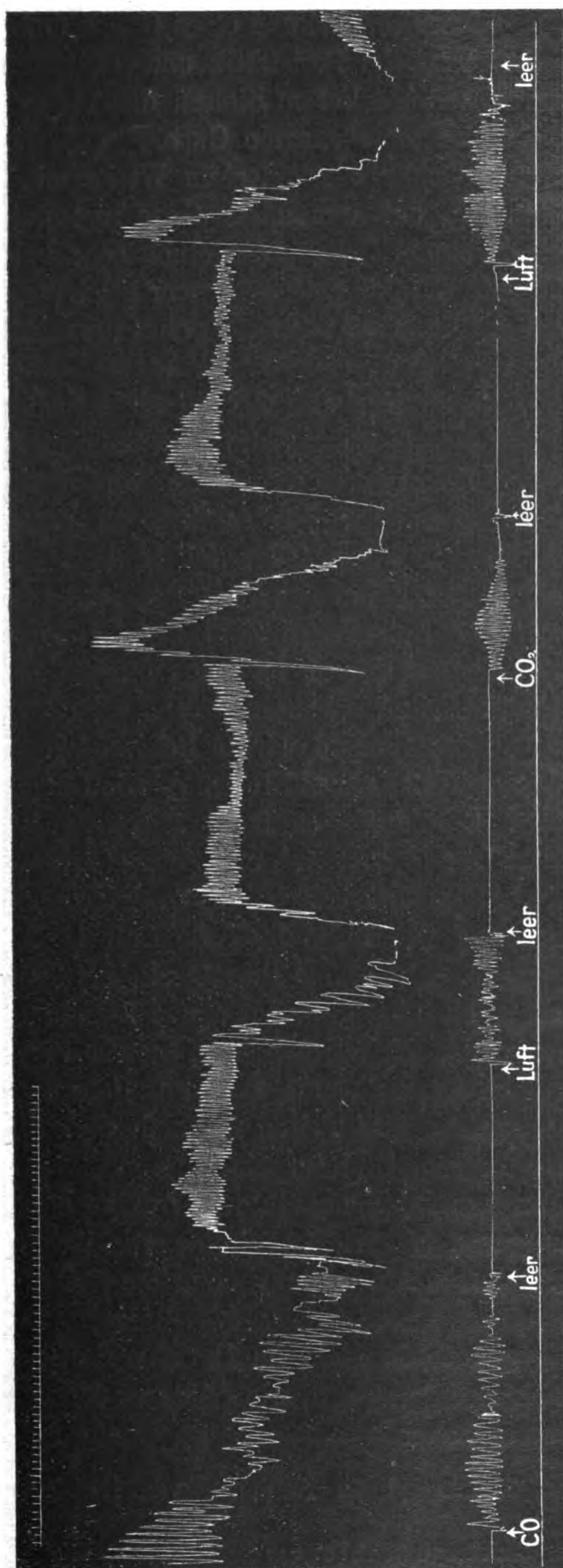
in Gebrauch genommen wurden, bei Gasaufblähung meist nicht ein, sondern erst, nachdem anscheinend die Erregbarkeit durch mehrfache Gasfüllungen bereits stärker geworden war. In Kurve 1 sehen wir die Erscheinung erst bei der dritten und vierten Gasfüllung auftreten. Der Grund für die Abweichung von den Trendelenburgschen Versuchen liegt wohl in der verschieden großen Steigerung des Innendruckes, die bei Trendelenburg erheblich geringer war. Andererseits findet man auch in vivo den Darm bei Anwesenheit von Gasen meist im Zustande starker Erschlaffung, ohne daß der Gasdruck im Darm besonders stark zu sein braucht. Die Ermüdbarkeit des Darmes schien durch eine Gasfüllung geringer zu sein, als durch entsprechend starke Steigerung des Innendruckes durch Flüssigkeit. Wurde nur eine kleine Gasblase in das Darmstück gebracht, so trat gewöhnlich eine Zunahme der Pendelbewegungen, nicht jedoch eine Steigerung des Längsmuskeltonus auf. Die Dehnung der Ringmuskeln hat nach Trendelenburg[1]) Einsetzen der Peristaltik zur Folge. Dasselbe geschieht bei der Gasaufblähung, und zwar wurden die peristaltischen Bewegungen oftmals stärker, wenn die Pendelbewegungen mehr und mehr abnahmen.

Entleerung des Gases hatte stets eine schnelle Längsmuskelkontraktion zur Folge, die Pendelbewegungen setzten wieder ein, während die Peristaltik plötzlich aufhörte. Der Tonus der Längsmuskulatur erreichte dabei gewöhnlich die Stärke, welche er vor Beginn der Gasfüllung gehabt hatte, entweder indem er nach anfänglich schnellerer, dann allmählicherer Kontraktion auf die alte Stärke anstieg, oder, nachdem er zunächst über die ursprüngliche Stärke hinaus zugenommen hatte, sich langsam auf den alten Tonus einstellte.

Ermüdung des Darmstückes zeigte sich besonders im Aussetzen der peristaltischen Bewegungen und in der Unfähigkeit, den ehemaligen Tonus wieder herzustellen.

Die pharmakologische Wirksamkeit der Gase am isolierten Darm wurde in der Weise geprüft, daß die Aufblähung mit dem zu untersuchenden Gas zwischen zwei Aufblähungen mit Luft geschaltet wurde. Auf diese Weise konnte man Fehler durch Ermüdung der Darmmuskulatur leichter vermeiden und hatte stets Vergleichungen mit einem nicht reizenden Gasgemisch zur Verfügung. Wirkte ein Gas erregend, so trat die Dehnung der Längsmuskulatur entweder später ein oder es erfolgte nach anfänglicher Ausdehnung erneute

1) a. a. O.



Kurve 1. 2. VI. 1921. Kaninchen von 1050 g Gewicht. Isoliertes Dünndarmstück. Zeitmarkierung = 6 Sekunden. Darunter Längenschreibung. Unten Volumschreibung. Zwei Füllungen mit Luft, zwei Füllungen mit Kohlensäure abwechselnd.

Tonuszunahme. Die lähmende Wirkung eines Gases äußerte sich vor allem in schnellem Aussetzen der Peristaltik und schnellerer Abnahme der Pendelbewegungen und stärkerem Sinken des Tonus als bei der Aufblähung durch chemisch unwirksame Gase.

Bei der Prüfung der pharmakologischen Wirksamkeit der Gase zeigte es sich in der Tat, daß nur solche Gase irgendeine pharmakologische Wirkung erkennen ließen, die einen sehr hohen Absorptionskoeffizienten hatten. Wie zu erwarten, war Stickstoff in pharmakologischer Hinsicht völlig unwirksam, auch Sauerstoff ließ eine spezifische Wirkung vermissen, ebenso wie Wasserstoff die Darmtätigkeit nicht anders als in mechanischer Hinsicht beeinflußte.

Kohlensäure schien vermöge ihres erheblich höheren Absorptionskoeffizienten eher als die anderen im Darm vorkommenden Gase geeignet zu sein, eine chemische Wirksamkeit zu entfalten. Eine solche Wirkung wurde auch verschiedentlich beobachtet, und zwar wirkte Kohlensäure in einer Reihe von Versuchen erregend. Jedoch blieb diese Wirkung in der größeren Zahl der Versuche aus, und auch aus der abgebildeten Kurve 1 ist ein Unterschied gegenüber der Wirkung der Luft nicht zu erkennen.

Außerordentlich stark lähmend wirkte Schwefelwasserstoff und hob in kürzester Zeit den Tonus sowohl in Ring- wie Längsmuskulatur auf (Kurve 2). Eine Erholung des Darmstückes nach mehr als 1 Minute langer Einwirkung von reinem Schwefelwasserstoff war nicht zu beobachten, unvollkommene Erholung trat ein, wenn Schwefelwasserstoff in Verdünnung von 1 auf 30 Teile Luft 1—2 Minuten in den Darm gebracht wurde. Bei einem Darmstück, bei dem der Druck der Innenflüssigkeit um 1 cm erhöht wurde und Zunahme des Tonus und der Pendelbewegungen eingetreten war, sowie Peristaltik eingesetzt hatte, trat nach Zusatz von 1 Teil mit Schwefelwasserstoff gesättigter Tyrodelösung zu 200 Teilen Außenflüssigkeit gleichfalls völlige Lähmung der Darmmuskulatur ein.

Methan[1]), welches nach den angeführten Analysen gleichfalls zu den häufigsten Darmgasen gehört, hat keine spezifische Wirkung, ebenso wenig Äthan[2]), dessen Absorptionskoeffizient größer als der des vorigen ist.

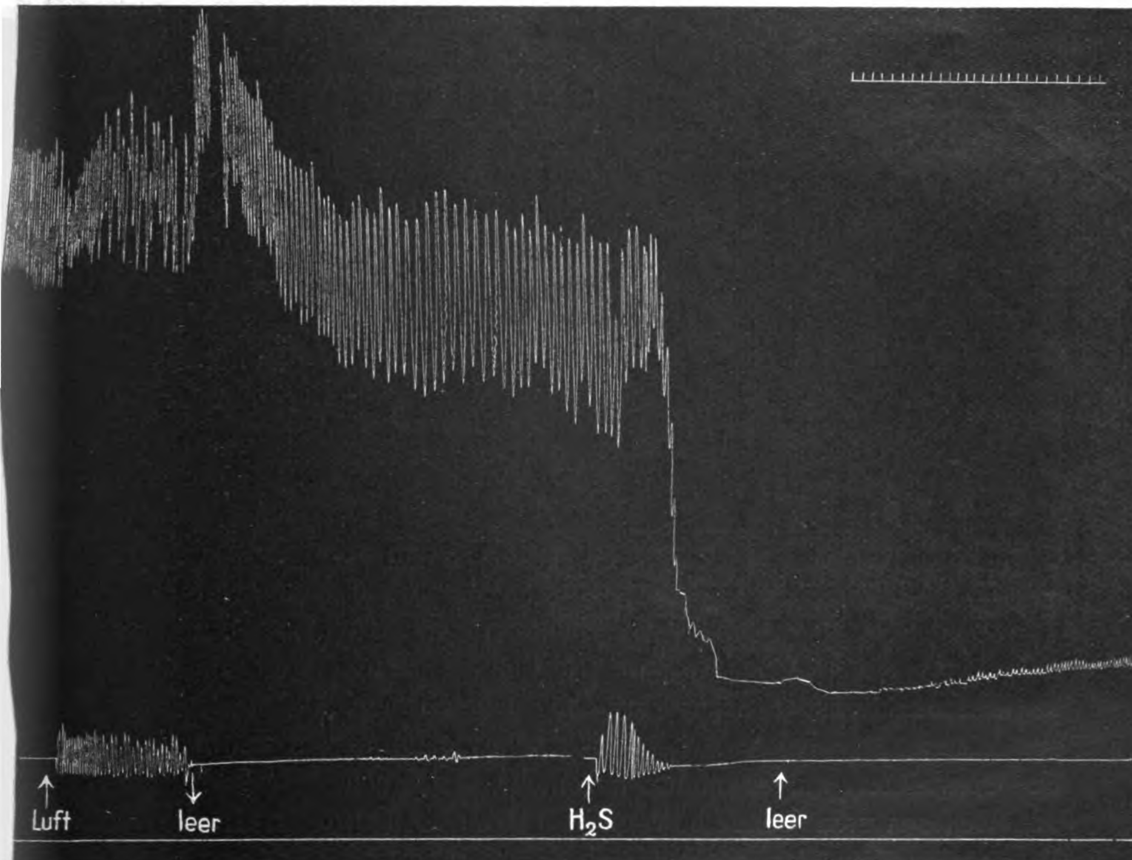
Von Gasen, die gemeinhin nicht im Darm vorkommen, wurden Kohlenoxyd und Stickoxydul geprüft, die beide weder reizende noch lähmende Eigenschaften haben.

---

1) Entwickelt aus Zinkmethyl (in Ampullen von Kahlbaum, Berlin-Adlershof).

2) Entwickelt aus Zinkäthyl (Kahlbaum).

Von Dämpfen verhielt sich in pharmakologischer Hinsicht Pentandampf[1]) unwirksam. Reizend wirkte der Dampf von Chloräthyl, bei dessen Einführung in den Darm nach einer anfänglichen Dehnung eine erneute Zunahme des Tonus und der Pendelbewegungen, sowie der

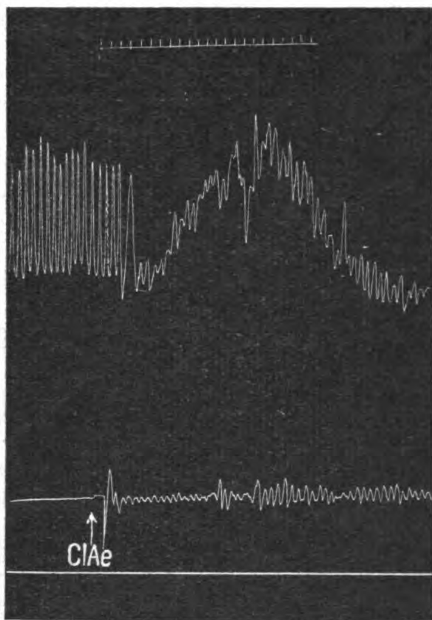


Kurve 2. 7. VI. 1921. Kaninchen von 1020 g Gewicht. Isoliertes Dünndarmstück. Zeitmarkierung = 6 Sekunden. Luftaufblähung. Bei »leer« das Gas aus dem Darm entfernt. Bei »H_2S« Aufblähung mit Schwefelwasserstoff. Oben Längen-, unten Volumschreibung.

Peristaltik einsetzte (Kurve 3). Äther konnte zwar als Dampf in der Glaskugel der Apparatur gehalten werden, da die Flüssigkeitsmenge darin sich bald damit sättigte; der Versuch, Ätherdampf in das Darmstück übertreten zu lassen, mißlang jedoch wegen der großen Löslichkeit des Äthers in der Flüssigkeit. Man sah den Äther sofort beim Öffnen des Hahns *G* der Versuchsanordnung ver-

1) Pentan von Fa. Kahlbaum, Berlin-Adlershof, mit Siedepunkt von 33—35°.

schwinden. Nach Erhöhung des Innendruckes um 1 cm Flüssigkeit und Auftreten von Peristaltik der Außenflüssigkeit zugesetzt, wirkte Äther in Verdünnungen von 1:200 zunächst erregend.



Kurve 3. 16. VI. 1921. Kaninchen von 2100 g Gewicht. Bei »ClAe« Aufblähung mit Chloräthyldampf. Oben Längen-, unten Volumschreibung. Zeitmarkierung = 6 Sekunden.

Zusammenfassung.

Am isolierten Kaninchendünndarm wurde die Wirkung einiger Gase und Dämpfe geprüft unter Anwendung der Trendelenburgschen Versuchsanordnung, welche mit einigen Modifikationen gestattete, den Innendruck und die einwirkende Gasmenge konstant zu erhalten.

Die mechanische Wirkung der Gase äußert sich in einer Aufblähung des Darmstückes, bei welcher eine Dehnung der Längs- und Ringmuskulatur erfolgt. Es tritt sofort Peristaltik auf. An der Längsmuskulatur kann auf den ersten Dehnungsreiz hin zunächst eine Kontraktion beobachtet werden, die jedoch schnell nachläßt und in eine starke Erschlaffung übergeht, wobei die Pendelbewegungen mehr und mehr abnehmen. Nach Ablassen des Gases treten Pendelbewegungen sofort in großer Stärke auf. Der anfängliche Tonus stellt sich sehr schnell wieder her, oft erst nach einer stärkeren Kontraktion der Längsmuskulatur.

Die pharmakologische Wirkung von Gasen hängt im allgemeinen von ihrer Resorbierbarkeit ab. Von den geprüften Gasen ließen nur solche mit hohem Absorptionskoeffizienten eine pharmakologische Wirkung erkennen. Von diesen Gasen hatte den kleinsten Absorptionskoeffizienten die Kohlensäure, welche in einer Anzahl von Versuchen leicht erregend wirkte, sich gewöhnlich aber chemisch ebenso unwirksam wie Luft verhielt. Schwefelwasserstoff lähmte die Darmmuskulatur noch in stärkeren Verdünnungen. Chloräthyldampf wirkte erregend. Stickstoff, Sauerstoff, Wasserstoff, Kohlenoxyd, Stickoxydul, Methan, Äthan und Pentandampf äußerten ihre Wirkung fast ausschließlich in mechanischer Hinsicht.

XIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

Registrierung der Atmungsfrequenz bei kleinen Versuchstieren.

Von

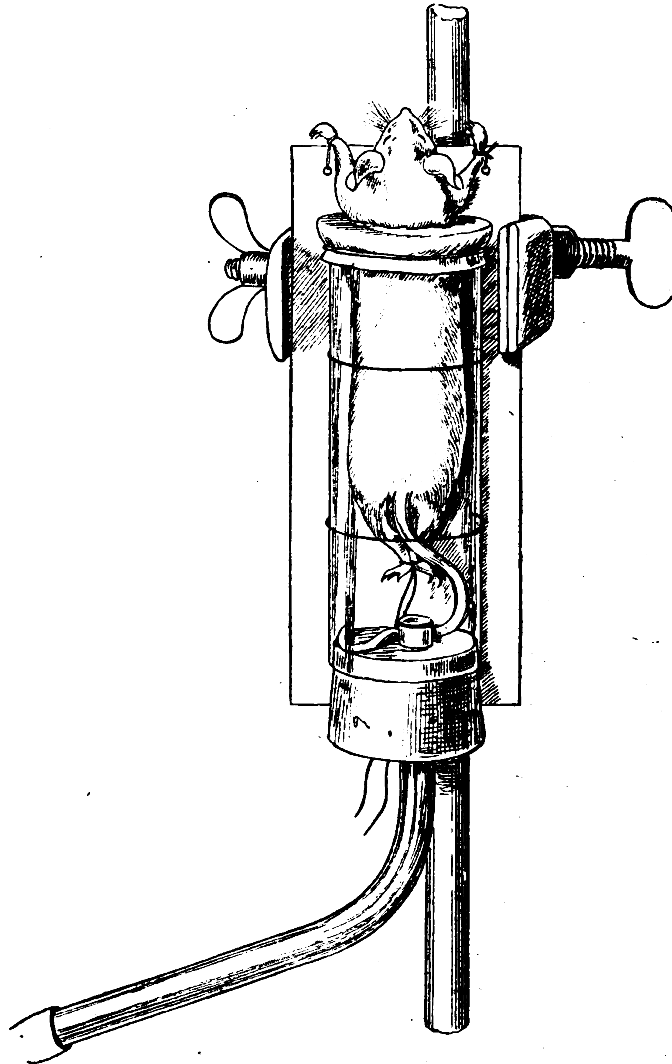
Dr. **Werner Teschendorf**,

Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung und 1 Kurve.)

Wir sind heute gezwungen, besonders für Reihenversuche kleine Versuchstiere zu verwenden. Bei der Maus wird die Zählung der Atemzüge bei der hohen Atmungsfrequenz leicht ungenau. Genauer ist eine Registrierung der Atemzüge auf plethysmographischem Wege, wie sie kurz geschildert werden soll. Sie wurde besonders an Mäusen und jungen Ratten erprobt. Ein 12 cm langes Glasrohr von 3 cm Durchmesser mit an einem Ende umgebogenen Rand wird mit einer dünnen Gummimembran bespannt und auf ein kleines Holzbrett montiert, welches das Glasrohr an dem mit Gummi bespannten Ende 1—1½ cm überragen muß und an dieser Stelle rechts und links von der Mitte mit einem kleinen Bohrloch versehen wird. In die Gummimembran wird unterhalb der Mitte ein rundes Loch von etwa 1,5 cm Durchmesser (für einen Mäuseversuch, für Ratte entsprechend weiter) eingebrannt. Das Glasrohr ist am anderen Ende durch einen einmal durchbohrten Stopfen verschließbar, in dessen Bohröffnung ein dünnes Glasrohr fest eingefügt ist. Dieses steht mit seinem äußeren Ende durch einen Gummischlauch mit einem Volumschreiber, oder wenn es nur auf die qualitative Registrierung ankommt, mit einer fein ausschlagenden Mareyschen Kapsel in Verbindung, welche in einem Vorversuch, eventuell unter Anwendung eines die Atmung beschleunigenden Giftes geprüft werden muß, ob sie imstande ist, 300—400 Schwingungen in der Minute zu registrieren. Ihr Hebel liegt einem Kymographion in Stirnschreibung an. Darüber Zeitmarkierung in Sekunden.

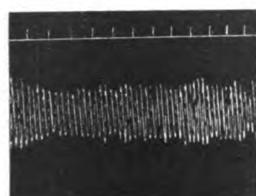
Einer Maus werden die Hinterbeine zusammengebunden und die Vorderbeine einzeln angeschlungen. Man geht mit einer längeren Zange durch das Loch der Gummimembran, faßt das Tier in den Nacken und zieht es gerade bis über die vordere Extremität durch das Loch der Gummimembran hindurch. Die Gummimembran um-



schließt das Tier, dem Körper in der Schulterblattgegend leicht anliegend. Das Glasrohr wird jetzt senkrecht in ein Stativ eingespannt, die Vorderbeine werden an der beiderseitigen Bohröffnung festgebunden. Beim Zurücksinken des Tieres hat sich über dem Loch der Gummimembran eine Hautfalte gebildet, welche einen luftdichten Abschluß herbeiführt, falls die Gummimembran das Tier zu locker

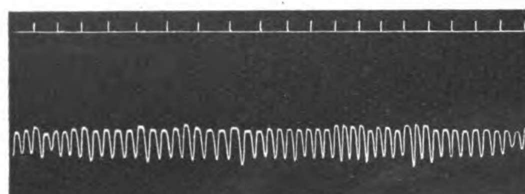
umschließt. Jetzt faßt man den Faden, welcher die hintere Extremität zusammenfesselt, zieht ihn leicht an, schließt das andere Ende des Glasrohrs mit dem beschriebenen Stopfen, wobei man den Faden festklemmt. Der Faden soll Bewegungen des Tieres möglichst verhindern, darf aber nicht zu sehr gespannt sein. Subkutane Injektionen wurden vom Nacken aus vorgenommen. Zu intravenösen Injektionen in den Mäuseschwanz muß am Glasrohr ein mit Korkstopfen verschließbares Fenster angebracht werden, durch das derselbe zur Injektion herausgezogen werden kann. Um die Tiere nicht abzulenken wird praktisch ein undurchsichtiger Schirm über den Apparat herübergehängt, vor Beginn der Registrierung wurde $^1/_2$ Stunde gewartet. Erwähnt soll noch werden, daß die Zeitschreibung leise vor sich gehen muß, weil die Tiere sonst beim Markieren zusammenzucken und die Kurve dadurch entstellt wird.

Am Frosch hat Mochi[1]), wie ich bei der Literaturdurchsicht finde, eine auf demselben Prinzip beruhende Atmungsregistrierung angewandt, indem er statt der Gummimembran die aufgeschnittene Haut über das Glasrohr spannte. Dennoch glaubte ich, der Einzelheiten wegen, auf die angegebene Registrierungsform hinweisen zu dürfen. Es sei noch erwähnt, daß der Apparat sich in die von



4h 52′ Frequenz pro Minute 234

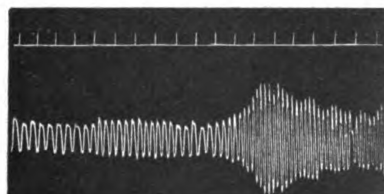
4h 53′ $^1/_{20}$ mg Zyankalium subkutan



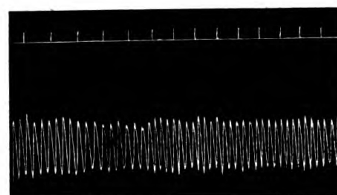
5h 02′ Frequenz pro Minute 148

Fortsetzung der Kurve

5h 03′ 10 mg Thiosulfat subkutan



5h 04′



5h 09′ Frequenz pro Minute 204

1) A. Mochi, Die plethysmographische Registrierung der Atmung des Frosches. Zeitschr. f. biolog. Technik und Methodik 1911, Bd. 2, S. 115.

Fühner[1]) angegebene »Narkoseflasche« einbringen läßt und die Fortleitung des Schlauches durch das zweite sich am Halse der Flasche befindliche Bohrloch erfolgen kann.

Schließlich sei eine Kurve im Ausschnitt beigefügt, in welcher die Atmungsverlangsamung nach $^1/_{20}$ mg Zyankalium, welches subkutan gegeben wurde und nach darauf folgender subkutaner Injektion von 10 mg Thiosulfat wiedergegeben ist, welche die Zyankaliwirkung beseitigte.

1) H. Fühner, Die narkotische Wirkung des Benzins und seiner Bestandteile. Bioch. Zeitschr. 1921, Bd. 115, S. 238.

XX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.
(Vorstand: Prof. Dr. W. Wiechowski.)

Über die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion.

Von
E. Starkenstein.

(Mit 8 Kurven.)

I.

Die Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion in den letzten Jahren haben gezeigt, wie sehr diese außer von renalen auch von extrarenalen Faktoren abhängig ist. Es ist eigentlich aus den Untersuchungen immer klarer geworden, daß für die schließliche Wirkung nicht ein einziger Faktor verantwortlich gemacht werden kann, sondern daß der Endeffekt durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren bedingt ist. Dies kommt namentlich in der Geschichte der Diuretika zum Ausdruck, insbesondere bei den Purinderivaten, bei denen anscheinend überzeugend zunächst Beeinflussung der sekretorischen Funktion (Schröder) als ausreichender Erklärungsgrund angegeben wurde, dann, wenn auch immer noch renale Faktoren — vasomotorische Wirkungen (O. Löwi), schließlich extrarenale Ursachen — Quellungsdruck (A. Ellinger).

Die komplizierten Fragen der Nierenphysiologie sind bekanntlich heute trotz der vielen Arbeiten über diesen Gegenstand in keiner Weise befriedigend geklärt. Man kann beinahe sagen, daß stets der neue Befund und die neuermittelte Tatsache die Frage immer komplizierter gestaltete und mit der neuen Tatsache auch neue Schwierigkeiten für die Erklärung brachte.

Die physiologischen und pharmakologischen Untersuchungen über die Nierenfunktion beziehen sich in den meisten Fällen auf die Fähig-

keit des Organs, Wasser und gewisse darin gelöste Bestandteile zu eliminieren, unter diesen vor allem die Chloride von physiologischen Bestandteilen, sonst gewisse Farbstoffe, die zu diagnostischen Zwecken in den Organismus gebracht werden. Die Nierenfunktion ist aber auch nach einer — gewissermaßen negativen Seite hin gerichtet, nämlich auf die Zurückhaltung gewisser Stoffe, die nur unter pathologischen Bedingungen zur Ausscheidung gelangen.

Die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion wird folglich immer dort einzusetzen haben, wo einerseits Unvermögen der Niere besteht, physiologische Harnbestandteile zu eliminieren und zwar teils mit dem Harnwasser, teils unabhängig von diesem, andererseits dort, wo die Niere nicht imstande ist, pathologische Harnbestandteile zurückzuhalten.

Während für diese Fälle keine elektiven pharmakologischen Mittel zur Verfügung stehen, sondern — von antiphlogistischen Stoffen abgesehen — mehr klinisch konservative Behandlung hierfür in Frage kommt, besitzen wir für die fördernde Beeinflussung der Nierenfunktionen mehrfach pharmakologische Mittel, so die Diuretika, teils allgemein für die Wasserausscheidung, teils in Verbindung mit dieser für die Chloridausscheidung, die bekanntlich mit der Wasserausscheidung parallel geht und nicht elektiv zu beeinflussen ist, soweit sie das hierbei meist in Frage kommende Na-Kation betrifft.

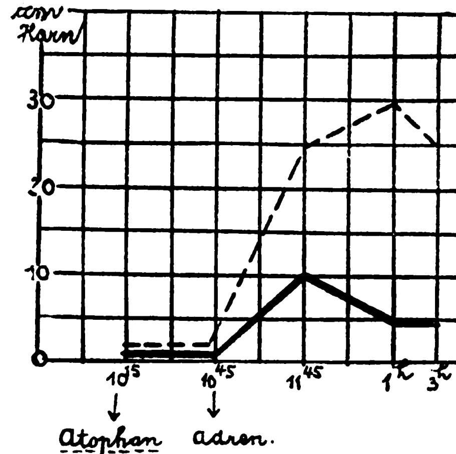
Es entspricht seit langem einem Bedürfnisse, gewissermaßen auch ein elektives Diuretikum für die Harnsäureausscheidung zu besitzen. Ein solches war in der Phenylchinolinkarbonsäure, dem Atophan, gefunden worden. Es ist begreiflich, daß sich bald nach der Entdeckung dieser Wirkung der Substanz auch das Interesse darauf richtete, den Angriffspunkt kennen zu lernen, von dem aus diese Wirkung erfolgt; denn es bestand hier die Möglichkeit, daß es sich dabei um renale Faktoren handle, und zwar um eine direkte Beeinflussung der sekretorischen Nierenfunktion, oder aber um extrarenale Faktoren im Sinne einer Mobilisierung der Harnsäure und gesteigerter Zufuhr zum Blute oder schließlich um eine Stoffwechselwirkung.

Wie ich in einer früheren Mitteilung (1) ausgeführt habe, sind im Laufe der experimentellen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen eine Reihe von Anhaltspunkten dafür gewonnen worden, daß es sich hier um eine »Nierenwirkung« handle, daß also gewissermaßen die sekretorische Funktion der Niere gegenüber der Harnsäure durch das Atophan eine Steigerung erfahre. Wie ich a. a. O. ausgeführt habe, stützt sich diese Annahme noch auf eine

Reihe von Befunden, welche zeigten, daß diese, die Nierenfunktion fördernde Wirkung sich nicht allein auf die Harnsäure erstreckt, sondern daß unter dem Einflusse des Atophans unter bestimmten Bedingungen auch andere Stoffe eine vermehrte Ausscheidung erfahren, so vor allem das Wasser.

Diese Beobachtung steht nun anscheinend im Widerspruch mit der bisherigen Behauptung, die auf Grund übereinstimmender Experimente und klinischer Beobachtungen erhoben wurde, daß das Atophan kein Diuretikum ist, daß die Harnmenge durch Atophan nicht vermehrt wird, die Harnsäureausscheidung von der Diurese also unabhängig ist (2).

Diese Tatsache besteht auch nach wie vor zu Recht. Die Harnmenge erfährt nach Atophanzufuhr weder beim Kaninchen noch beim Hunde noch beim Menschen eine Vermehrung. Nun stellte sich aber gelegentlich der Untersuchungen über den Einfluß von Atophan auf die Adrenalinglykosurie heraus, daß die schon durch das Adrenalin vermehrte Harnmenge unter dem Einfluß von Atophan eine weitere außerordentlich starke Steigerung zeigt (s. Tabelle 1 und 2 und Kurve 1).



Kurve 1 (hierzu Tabelle 1).

Diese an sich recht überraschenden Befunde waren einer zweifachen Deutung zugänglich: Es konnte entweder durch das Atophan die Glykosurie eine Steigerung erfahren, wobei dann der vermehrt ausgeschiedene Zucker die Rückresorption des Wassers verhindern und damit die Wasserausscheidung steigern könnte oder es konnte unabhängig vom Zucker aus ähnlichen Gründen die Wasserausscheidung durch Behinderung der Rückresorption oder Steigerung der Sekretion vermehrt werden.

Wie aus dem ersten Versuche in Tabelle 1 ersichtlich ist, hatte hier tatsächlich das mit Atophan vorbehandelte Tier eine bedeutende Zuckervermehrung gegenüber den beiden anderen Tieren. (Über die in diesen Tabellen wiedergegebenen Versuche mit Calcium soll später berichtet werden.) Es wurde daher zuerst diese Frage angegangen und der Einfluß von Atophan auf die verschiedenen Formen der Glykosurien untersucht. Früher schon konnte ich zeigen, daß zen-

Tabelle 1 (hierzu Kurve 1).

Zeit	Kaninchen 1, 1127 g Gewicht			Kaninchen 2, 1662 g Gewicht			Kaninchen 3, 1432 g Gewicht		
	Harn in ccm	Harnzucker in g	Anmerkung	Harn in ccm	Harnzucker in g	Anmerkung	Harn in ccm	Harnzucker in g	Anmerkung
$10^h\ 15'$	—	—	—	—	—	0,3 g Atophannatrium = 0,18 g pro Kilo	—	—	0,3 g $CaCl_2$ subkutan = 0,2 g pro Kilo
$10^h\ 45'$	—	—	0,56 mg Adrenalin subkutan	—	—	0,83 mg Adrenalin subkutan	—	—	0,72 mg Adrenalin subkutan
$11^h\ 45'$	10	Spur	—	25	0,8	—	2	Spur	—
$1^h\ 00'$	5	0,03	—	30	1,25	—	3	»	—
$3^h\ 00'$	5	0,02	—	22	1,36	—	1	»	—
Summe	20	0,05	—	77	3,41	—	6	Spur	—

Tabelle 2.

Zeit	Kaninchen 1, 1720 g Gewicht			Kaninchen 2, 1650 g Gewicht			Kaninchen 3, 1870 g Gewicht		
	Harn in ccm	Harnzucker in g	Blutzucker in %	Harn in ccm	Harnzucker in g	Blutzucker in %	Harn in ccm	Harnzucker in g	Blutzucker in %
$4^h\ 50'$	—	—	0,12	—	—	0,15	—	—	0,13
$5^h\ 00'$	—	—	—	0,297 g Atophannatrium = 0,18 g pro Kilo subkutan		—	0,47 g $CaCl_2$ = 0,25 g pro Kilo subkutan		—
$6^h\ 10'$	—	—	—	—	—	0,15	—	—	0,13
$6^h\ 20'$	0,86 mg = 0,5 mg pro Kilo Adrenalin subkutan			0,825 mg = 0,5 mg pro Kilo Adrenalin subkutan			0,94 mg = 0,5 mg pro Kilo Adrenalin subkutan		
$8^h\ 45'$	—	—	0,42	—	—	0,36	—	—	0,49
$10^h\ 00'$	10	0,4	—	30	1,8	—	38	0,49	—

tral ausgelöste Glykosurien vom Typus der Piqûre durch Atophan eine Herabsetzung erfahren und daß dies bedingt sei durch eine Herabsetzung der zentralen Erregbarkeit. Dies hatte nun keinerlei Beziehung zu unserer Frage. Hier kamen vielmehr nur bereits bestehende Hyperglykämien in Betracht, wie sie durch Adrenalin (peripher) oder durch intravenöse Zuckerinjektionen hervorgerufen werden.

Wie nun zunächst mehrfache Wiederholungen dieser Versuche zeigten, war der Einfluß auf die Harnmengen im Sinne einer Förderung durch Atophan fast stets vorhanden und zwar unabhängig von der Menge des Harnzuckers, der nicht immer die gleiche Steigerung erfuhr. Der Blutzucker erfuhr durch das Atophan keine Vermehrung und auch auf die Blutzuckervermehrung durch Adrenalin nahm Atophan keinen Einfluß. Dies zeigt Tabelle 2. Kaninchen 2 hatte vor der Atophaninjektion sowie 1 Stunde nachher den gleichen Blutzuckergehalt. Die Blutzuckervermehrung durch Adrenalin ist in allen Fällen die gleiche. Daß das Atophantier die niedrigsten Blutzuckerwerte aufweist, erscheint selbstverständlich, weil hier eben am meisten Zucker im Harn ausgeschieden wurde.

Daß aber tatsächlich die Vermehrung der Wasserausscheidung durch die Niere nicht eine Folge vermehrter Zuckerausscheidung sei, geht weiter aus den Versuchen in Tabelle 3—5 hervor, bei denen den Versuchstieren je 50 ccm einer 10%igen Glukoselösung intravenös injiziert wurden.

Die in der Tabelle angegebenen Werte entsprechen folgenden Verhältniszahlen:

Verhältnis der Harnmenge des Normaltiers zum Atophantier:

1. 117 : 310 oder 1 : 2,65,
2. 96 : 169 » 1 : 1,76,
3. 118 : 184 » 1 : 1,56.

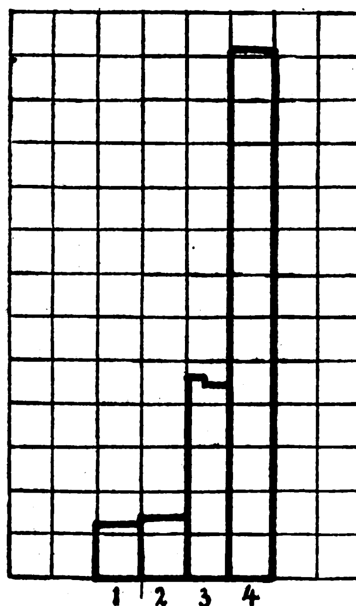
Verhältnis der Zuckermenge im Harn des Normaltiers zu der des Atophantiers:

1. 1,13 : 1,84 oder 1 : 1,62,
2. 1,60 : 1,70 » 1 : 1,06,
3. 0,62 : 0,77 » 1 : 1,24.

Wie aus den absoluten Werten und deutlich aus den Verhältniswerten hervorgeht, ist die Steigerung der Harnzuckerausscheidung beim Atophantier gegenüber dem Normaltier nur eine ganz unbedeutende und steht in gar keinem Verhältnisse zu den gleichen Verhältnissen der diuretischen Werte (vgl. Kurve 2).

Tabelle 3 (hierzu Kurve 2).
Kaninchen, 2300 g Gewicht.

Datum	Zeit	Zufuhr	Ausscheidung Harn in ccm	Ausscheidung Zucker in g	Anmerkung
30. VII.	4^h 05′—4^h 15′	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—	—
	5^h 45′	—	17	1,06	—
	6^h 45′	—	10	0,07	—
31. VII.	4^h 15′	—	90	Spur	—
Summe	24 Stunden	—	117	1,13	—
1. VIII.	2^h 40′	0,6 g Atophan subkutan	—	—	—
	4^h 40′	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—	—
	6^h 40′	—	73	1,84	—
	7^h 25′	—	47	Polarimetr. nicht bestimmbar	Reduktion des Harns: sofort ø, Nachtrommer ++
	9^h 25′	—	95		
	10^h 25′	—	25		
2. VIII.	8^h 25′	—	45	—	—
	4^h 40′	—	25	—	Reduktion ø
Summe	24 Stunden	—	310	1,84	—



Kurve 2 (zu Tabelle 3). *1* = 24stündige Harnmenge, 1 qmm = 1 ccm. *2* = 24stündige Harnmenge nach Atophan. *3* = nach intravenöser Injektion von 50 ccm H_2O + 5 g Glukose. *4* = nach intravenöser Injektion der gleichen Glukoselösung einem mit Atophan vorbehandelten Tiere.

Tabelle 4.

Kaninchen, 1920 g Gewicht.

Datum	Zeit	Zufuhr	Ausscheidung Harn in ccm	Ausscheidung Zucker in g	Anmerkung
4. VIII.	3h 00′ p. m.	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—	—
	4h 30′	—	21	1,60	—
	6h 00′	—	5	ø	Reduktion: Spur
5. VIII.	9h 00′	—	37	ø	Quantität unbestimmbar
	3h 00′	—	33	ø	—
Summe	24 Stunden	—	96	1,60	—
6. VIII.	12h 45′	0,6 g Atophan subkutan	—	—	—
	3h 15′	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—	—
	4h 45′	—	74	1,40	—
	6h 15′	—	40	0,30	—
7. VIII.	11h 00′	—	50	—	—
	3h 15′	—	5	—	—
Summe	24 Stunden	—	169	1,70	—
13. VIII.	9h 45′	—	—	—	—
	10h 00′	0,5 g $CaCl_2$ subkutan	—	—	—
	12h 00′	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—	—
	2h 30′	—	28	0,5	—
	4h 30′	—	15	ø	—
14. VIII.	12h 00′	—	50	ø	—
Summe	24 Stunden	—	93	0,5	—

Tabelle 5.

Kaninchen, 1770 g Gewicht.

Datum	Zeit	Zufuhr	Ausscheidung Harn in ccm	Ausscheidung Harnzucker in g
5. VIII.	3h 30′	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—
	5h 00′	—	14	0,62
	6h 30′	—	4	ø
6. VIII.	9h 00′	—	95	ø
	3h 30′	—	5	ø
Summe	24 Stunden	—	118	0,62

Datum	Zeit	Zufuhr	Ausscheidung	
			Harn in ccm	Harnzucker in g
7. VIII.	1^h 40′	0,5 g Atophan subkutan	—	—
	3^h 10′	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—
	4^h 40′	—	46	0,74
	6^h 10′	—	13	0,03
8. VIII.	9^h 00′	—	90	—
	3^h 10′	—	35	—
Summe	24 Stunden	—	184	0,77
13. VIII.	9^h 45′	0,5 g Atophan subkutan	—	—
	10^h 00′	—	—	—
	12^h 00′	in 50 ccm 5 g Glukose intravenös	—	—
	2^h 30′	—	90	0,71
	5^h 30′	—	18	Spur
14. VIII.	12^h 00′	—	50	ø
Summe	24 Stunden	—	158	0,71

Daß sich nicht allgemein sagen läßt, daß Atophan eine Vermehrung der Zuckerausscheidung bedinge, geht aus zwei Versuchen am Menschen hervor, die ich bei einem Diabetiker (Tabelle 6) und

Tabelle 6.
Patient G., 32 Jahre alt. Diabetes mellitus. Purinarm ernährt.

Datum	Harnmenge in ccm	Zucker in g	Azeton in g	Harnsäure in g	Anmerkung
30. VI.	5700	382	0,510	—	—
1. VII.	5500	473	0,579	0,457	—
2. VII.	6100	410	0,910	0,974	3 × 0,5 g Cl-Atophan
3. VII.	6700	399	0,810	0,402	—
4. VII.	6500	446	0,640	0,593	—
5. VII.	6300	393	0,370	0,413	—

dann in einem Selbstversuch bei oraler Zufuhr von Glukose (Tabelle 7) durchgeführt habe. Die Glykosurie des Diabetikers erfuhr durch Atophan keine Steigerung. Andererseits reichten in dem Selbstversuch 110 g Glukose auch unter Atophan nicht aus, um eine alimentäre Glykosurie zu erzielen, obwohl die verabreichte Menge die Grenzdosis darstellt, die eben noch nicht imstande ist, alimentäre Glykosurie hervorzurufen.

Diesen Versuchsergebnissen zufolge muß also die vermehrte Zuckerausscheidung beim Atophantier als ein gelegentlicher, noch nicht näher begründeter Zufallsbefund, die vermehrte Wasser-

Tabelle 7.

Selbstversuch.

Datum	Zeit	Aufnahme	Ausscheidung		
			Harn in ccm	Zucker in g	Azeton in g
5. VIII.	8h 00′ a. m.	—	—	—	—
	9h 00′ » »	110 g Glukose per os	—	—	—
	2h 00′ p. m.	—	425	ø	0,0025
	7h 00′ » »	—	580	ø	0,0031
6. VIII.	8h 00′ a. m.	—	854	ø	0,0058
Summe	24 Stunden	—	1859	ø	0,0114
7. VIII.	8h 00′ a. m.	1,5 g Atophan	—	—	—
	9h 00′ » »	110 g Glukose per os	—	—	—
	2h 00′ p. m.	—	640	ø	0,0032
	7h 00′ » »	—	200	ø	0,0016
8. VIII.	8h 00′ a. m.	—	1200	ø	0,0058
Summe	24 Stunden	—	2040	ø	0,0106

ausscheidung dagegen als eine konstante, von der Glykosurie unabhängige Wirkung des Atophans angesehen werden.

Da aber Atophan allein diese diuretische Wirkung nicht äußert, schien eine Vorbedingung hierzu durch Hydrämie gegeben zu sein, die entweder direkt durch die intravenöse Flüssigkeitsinjektion oder indirekt als Folge der Adrenalininjektion auftreten könnte.

Aus dieser Annahme ergab sich selbstverständlich die Notwendigkeit, den gleichen Versuch in der Anordnung auszuführen, die Hydrämie durch Flüssigkeitszufuhr in anderer Form zu erzeugen.

Dadurch wurde die normale Wasserausscheidung der durch Atophan beeinflußten gegenübergestellt.

II.

Die pharmakologische Beeinflussung der Wasserausscheidung ist von derart vielen Faktoren abhängig, daß es zunächst notwendig erschien, diese einzelnen Faktoren als solche genauer zu studieren.

Sie betreffen die Abhängigkeit der Harnmenge 1. von der absoluten Wasserzufuhr, 2. von der relativen Verteilung derselben auf die Mahlzeiten und die Zeit zwischen denselben, 3. von der qualitativen Zusammensetzung der zugeführten Flüssigkeit, insbesondere hinsichtlich Menge und Qualität der darin enthaltenen Salze, 4. von der Art der Einverleibung der zugeführten Flüssigkeit (oral, intravenös oder subkutan).

Bei früheren Diuresearbeiten finden wir wohl die meisten dieser Faktoren berücksichtigt, doch nicht immer alle zur gleichen Zeit. Diese Voraussetzung scheint aber insbesondere bei einer pharmakologischen Untersuchung, wie die vorliegende, notwendig, wo der zu studierende diuretische Effekt nur nach vorheriger Schaffung einer solchen Vorbedingung überhaupt zu erzielen ist. Denn wenn nur die diuretische Wirkung eines Stoffes als solche geprüft werden soll, genügt natürlich der Vergleich mit einer normalen Vorperiode, hier aber handelt es sich um eine Beeinflussung einer gewissermaßen schon eingeleiteten Diurese als Folge noch bestehender oder vorhanden gewesener Hydrämie.

Gleich der erste der erwähnten Faktoren: die Abhängigkeit der Harnmenge von der absoluten Wasserzufuhr, kommt in ein direktes Abhängigkeitsverhältnis zum zweiten Faktor, der relativen Verteilung dieser Flüssigkeitszufuhr auf die 24stündige Tageszeit.

Durch das Resultat dieser Untersuchungen erfährt der Satz eine wesentliche Einschränkung hinsichtlich seiner allgemeinen Gültigkeit, »daß Hydrämie die selbstverständliche Folge des Genusses von Wasser in Getränken oder wasserreichen Speisen ist, daß Getränkwasser das Blut verdünne und im Laufe von 6—7 Stunden im Harn ausgeschieden werde« (Falck). — Denn streng genommen wäre danach die Harnmenge direkt proportioniert der Menge der zugeführten Flüssigkeit.

Dies ist aber nur unter bestimmten Bedingungen der Fall. Im allgemeinen können wir sogar den umgekehrten Satz aufstellen, daß innerhalb bestimmter Grenzen die tägliche Harnmenge unabhängig ist von der Menge des zugeführten Wassers und daraus muß weiter gefolgert werden, daß die Nieren ihre physiologische Arbeit bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der zugeführten Wassermenge leisten, eine Tatsache, die sich nur so erklären läßt, daß zwischen Nierensekretion und sonstigem Wasserhaushalt des Organismus (Exhalation und Schweißsekretion und ganz besonders Deponierung von Wasser in den Geweben) ein Gleichgewichtszustand bestehen muß, der nur bei einer plötzlichen Hydrämie nach der einen Seite, bei plötzlicher Änderung anderer Faktoren nach der anderen Seite hin eine Störung erfahren kann.

Eine weitere Voraussetzung dafür ist, daß die Gewebe stets ein entsprechendes Flüssigkeitsvolumen disponibel haben, daß also die Gewebskolloide einen derartigen Quellungsdruck besitzen, daß sie leicht Wasser abgeben können, daß die Gewebe und Gewebskolloide

aber andererseits auch imstande sind, noch genügende Wassermengen aufzunehmen und längere Zeit festzuhalten.

Erst andauernde Verminderung der Wasserzufuhr wird zu einer Wasserarmut des Organismus und dann zu Oligurie führen.

Die Richtigkeit dieser Behauptung geht zunächst aus der Tatsache hervor, daß selbst bei 24stündiger vollkommener Einstellung der Nahrungs- und Wasserzufuhr die Harnausscheidung perzentuell im Verhältnis zu dem Minus an Zufuhr gegenüber dem Normaltag nur in geringem Maße herabgesetzt ist, daß dies noch deutlicher bei geringer Wasserzufuhr der Fall ist und daß schließlich umgekehrt bei einer Mehrzufuhr von Flüssigkeit auch die Harnausscheidung nach oben sich keineswegs im gleichen Verhältnis ändert.

Dies geht aus den Versuchen hervor, die in der Tabelle 8 und 8a wiedergegeben sind.

Zu diesen Versuchen wurde einerseits der Gehalt der normalen Durchschnittsnahrung an Wasser aus dem Gewichte und dem durchschnittlichen Wassergehalt der betreffenden Nahrungsmittel berechnet und dabei ergaben sich Wasserwerte von etwa 450—550 g Wasser, so daß für die weiteren Untersuchungen ein Durchschnittswert von 500 g angenommen wurde. Neben dieser Flüssigkeitszufuhr mit der festen Nahrung wurde auch die flüssige Nahrung gemessen und schließlich daraus die Gesamtflüssigkeit berechnet.

Wie aus der Tabelle 8 und der dazu gehörigen Kurve 3 hervorgeht, kann — wenigstens für mich als Versuchsperson — eine Gesamtflüssigkeitszufuhr von rund 2000 ccm Wasser als der normale Durchschnittswert angesehen werden, und die dieser Zufuhr entsprechende Harnausscheidung von etwa 1350 ccm kann auch als Normalwert gelten, was auch tatsächlich mit zahlreichen durchgeführten Versuchen gut übereinstimmt.

Den Verlauf der Harnausscheidung bei 24stündiger vollständiger Karenz der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr zeigt Tabelle 8a (Versuchsperson S. L.).

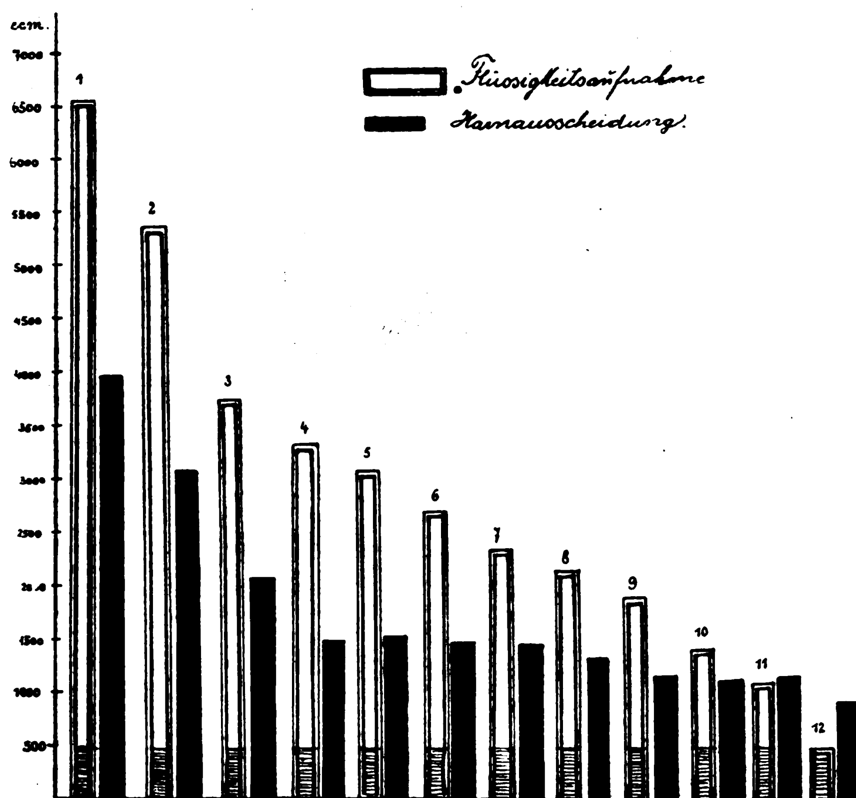
Der Versuch ist allerdings insofern mit den in der Tabelle 8 wiedergegebenen Selbstversuchen nicht gleichartig zu beurteilen, weil bei diesen der Versuch erst 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme begonnen und 12 Stunden nach der letzten Nahrungs- bzw. Flüssigkeitsaufnahme am Versuchstage beendet wurde, so daß tatsächlich in meinen Versuchen die Ausscheidung und Aufnahme ganz in die Versuchsdauer fallen.

In dem Versuche in Tabelle 8a haben wir aber in der ersten 12stündigen Periode noch mit der Ausscheidung der vor Beginn der

Tabelle 8

(hierzu Kurve 3).

Versuch	Aufnahme in 24 Stunden				Ausscheidung in 24 Stunden				
Nr.	Flüssigkeit in ccm	Berechneter Flüssigkeitswert der festen Nahrung	Gesamt-flüssigkeit	∓ gegenüber der Norm	Harn in ccm	∓ gegenüber der Norm	% der flüssigen Nahrung	% der Gesamt-flüssigkeit	∓% des ∓ gegenüber der Norm in Ausscheidung zu Aufnahme
12	0	500	500	—1680	970	— 370	—	194	—22
11	500	500	1000	—1180	1100	— 240	220	110	—20
10	900	500	1400	— 780	1110	— 230	122	79	—29
9	1400	500	1900	— 280	1170	— 170	83	62	—61
8	1680	500	2180	ø	1340	ø	79	62	ø
7	1850	500	2350	+ 170	1410	+ 70	76	60	+41
6	2150	500	2650	+ 470	1475	+ 135	68	56	+29
5	2500	500	3000	+ 820	1580	+ 240	63	53	+29
4	2800	500	3300	+1120	1470	+ 130	52	45	+12
3	3200	500	3700	+1520	2080	+ 740	65	56	+49
2	4800	500	5300	+3120	3210	+1970	66	61	+63
1	6000	500	6500	+4320	3880	+2540	65	59	+59



Kurve 3.

Tabelle 8a.

Versuchsperson S. L.

Datum	Zeit	Aufnahme	Harnausscheidung in ccm
13. VIII.	7h 00′ p. m.	letzte Mahlzeit: Fleisch, Kompott, Brot, Wasser	—
	8h 00′ » »	Abgrenzung der Harnausscheidung	—
14. VIII.	8h 00′ a. m.	—	870
	12h 00′ mittags	—	265
	5h 00′ p. m.	—	170
	8h 00′ » »	—	50
	9h 00′ » »	300 ccm Kaffee, 500 ccm Wasser, Gebäck	—
	10h 00′ » »	—	24
	12h 00′ nachts	—	75
5. VIII.	3h 00′ a. m.	—	100
	6h 00′ » »	—	280
	8h 00′ » »	—	100

Karenzzeit aufgenommenen Flüssigkeit zu rechnen, was in den Zahlen auch deutlich zum Ausdruck kommt. Immerhin haben wir aber die 12stündige Periode von $8^h 00'$ a. m. bis $8^h 00'$ p. m. als reine Karenzperiode und sehen auch während dieser Zeit noch eine Harnausscheidung von fast 500 ccm in 12 Stunden. Dies steht nun vollkommen im Einklang mit den Ergebnissen meiner Versuche in Tabelle 8 und zeigt, daß die Niere selbst bei geringster Wasserzufuhr sich zunächst hinsichtlich ihrer sekretorischen Tätigkeit im Gleichgewichte hält und erst allmählich bei Erschöpfung der Wasserdepots des Organismus diese Tätigkeit verringert. Dementsprechend sehen wir auch nach der Karenzzeit eine etwas stärkere Retention des getrunkenen Wassers (Nachtperiode) offenbar zum Ausgleich bzw. zur Wiederauffüllung dieser Depots, was auch sehr rasch erreicht ist, denn nach wenigen Stunden ist die Harnausscheidung wieder vollkommen normal.

Wir sehen aber andererseits bei weiterer steigender Wasserzufuhr über die Norm bis zu einer Gesamtflüssigkeitsaufnahme von 3300 ccm ein fast vollkommenes Gleichbleiben der Harnausscheidung, von unbedeutenden Schwankungen abgesehen. Erst von hier ab erfolgt bei weiterer Flüssigkeitszufuhr ein Ansteigen der Harnausscheidung über die Norm.

Diesen eben geschilderten Verhältnissen entsprechend fällt die perzentuelle Menge der Ausscheidung im Verhältnis zur Abnahme bis zu diesem Punkte ab und steigt erst von hier ab an, wobei jedoch hier bei der hohen Zufuhr von 6500 ccm trotz des höheren Harnwertes mit 3880 ccm doch noch immer ein bedeutendes Defizit vorliegt. Wir wollen hier nicht alle Möglichkeiten besprechen, die dieses Fehlen der Wassermenge im Harn erklären können, wollen nur erwähnen, daß den hierbei gemachten Beobachtungen entsprechend einerseits verlangsamte Resorption, andererseits Abgabe durch Respiration und Transpiration in gesteigertem Maße und schließlich ganz besonders eine Zunahme des Flüssigkeitsgehaltes der Gewebe die Verteilung der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge erklären kann. Dies geht aus den noch weiter zu besprechenden Versuchen deutlich hervor.

Die Erfahrungen dieser Tabelle stehen nun auch in einem gewissen Gegensatz zum sogenannten Wasserversuch, nach welchem die zugeführte Wassermenge (meist 1 l) in 3—5 Stunden ausgeschieden ist. In diesem Falle erreichen wir eben das, was wir hier in diesen Versuchen bei der Zufuhr großer Wassermengen sehen, bei denen eine allmähliche Verteilung mit Rücksicht auf das Wasserquantum nicht mehr möglich ist, so daß es in einem bestimmten

Zeitabschnitt zu einer Überschwemmung des Organismus, zu einer Hydrämie und für den bestimmten Zeitabschnitt gerechnet zu einer überschießenden Diurese kommen muß.

Welche außerordentliche Bedeutung die Verteilung der gleichen Wassermenge auf verschiedene Zeiten für die Menge des ausgeschiedenen Harns hat, zeigt deutlich Tabelle 9.

Tabelle 9.

Zeit	Versuch 1		Versuch 2	
	Aufnahme	Harnausscheidung in ccm	Aufnahme	Harnausscheidung in ccm
8ʰ 00′ a. m.	—	—	250 Milchkaffee	—
8ʰ 30′ » »	—	—	300 Wasser und 2 Buttersemmeln	—
9ʰ 00′ » »	250 Milch, Brot, 750 Wasser	—	—	—
9ʰ 30′ » »	500 Wasser	—	—	—
10ʰ 00′ » »	500 Wasser	385	350 Wasser, 2 Eier u. 2 Semmeln	—
10ʰ 30′ » »	500 Wasser	750	—	—
11ʰ 00′ » »	—	620	—	—
11ʰ 30′ » »	—	350	—	—
12ʰ 00′ mittags	—	235	—	160
12ʰ 30′ p. m.	—	150	—	—
1ʰ 00′ » »	—	120	800 Suppe, Wasser und Mittagsmahl, 250 Milchkaffee	—
2ʰ 00′ » »	500 Suppe, Wasser und Mittagsmahl	—	—	140
3ʰ 00′ » »	—	—	—	280
4ʰ 00′ » »	250 Milch	250	250 Milchkaffee und Brot, 250 Wasser	—
8ʰ 00′ » »	—	250	500 Wasser und Abendessen	500
10ʰ 00′ » »	—	—	—	185
11ʰ 00′ » »	—	—	300 Wasser	—
7ʰ 00′ a. m.	—	—	—	555
8ʰ 00′ » »	—	700	—	260
24 Stunden	3250	3810	3250	2080

In den hier wiedergegebenen Versuchen wurde jedesmal die gleiche Flüssigkeitsmenge zugeführt und zwar 3250 ccm mit etwa 500 ccm der festen Nahrung.

Im ersten Falle wird aber der Organismus mit der großen Flüssigkeitsmenge in wenigen Stunden überschwemmt, während im anderen Falle die Verteilung auf die Mahlzeiten und auf die Zeit während derselben erfolgt. Während nun am ersten Versuchstage von den 3750 ccm Wasser 3810 ccm, also gewissermaßen 104%, ausgeschieden werden, beträgt die Harnmenge am zweiten Tage nur 2080 ccm, also 55% der Zufuhr.

Bei dieser allmählichen auf die Mahlzeiten verteilten Wasserzufuhr kommt aber auch schon der dritte der erwähnten Faktoren in Betracht, nämlich die Zusammensetzung der zugeführten Flüssigkeit. Selbst wenn dabei das als solches getrunkene Wasser in seiner Zusammensetzung hinsichtlich Salzgehalt usw. gleichbleibend war, so erfährt es doch durch die Nahrungssalze, mit denen es im Magen und Darm zusammenkommt, eine derartige Änderung seiner Qualität vor und bei der Resorption, daß dies auch für sein weiteres Schicksal von großer Bedeutung sein muß.

Hierfür dienen uns eigene Versuchsergebnisse, sowie solche aus der Literatur als Beleg.

Es ist bekannt, daß zwischen destilliertem, Leitungs- und salzhaltigem Wasser ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Ausscheidung besteht. Vom destillierten und Leitungswasser wird angenommen, daß es beim Durchgang durch die Leber »harntreibende Stoffe«, wie Kochsalz und Harnstoff, aufnehme und dadurch harnfähig, d. h. ausscheidungsfähig, werde (vgl. hierzu Meyer-Gottlieb IV. A., S. 401). Das kann aber nicht der alleinige Grund für diese diuretische Wirkung des Wassers sein, weil in diesem Falle auch oral aufgenommene Kochsalzlösung gleichartig diuretisch wirken müßte, was aber, wie wir noch sehen werden, nicht der Fall ist.

Nach Ginsberg (3) wirkt wohl oral, nicht aber subkutan verabreichtes Leitungswasser diuretisch. Als Ursache hierfür wurde angenommen, daß das oral aufgenommene Wasser aus der Darmschleimhaut diuretisch wirkende Stoffe (Hormone) aufnehme, die dann parenteral die Diurese bedingen.

Wie nun schon aus Untersuchungen von Else Aschenheim (4) hervorgeht, bewirkt Kochsalzzulage zu der im Wasserversuch getrunkenen Wassermenge eine bedeutende Verzögerung der Ausscheidung. In den Versuchen von Brunn (5) wird 1 l destilliertes Wasser in der beim Wasserversuch üblichen Zeit von 3—4 Stunden meist mit überschießender Diurese ausgeschieden. 0,3%ige NaCl-Lösung zeigte aber bereits deutliche Verzögerung. Von der gleichen Menge 0,6%iger Salzlösung wurden nur mehr etwa 0,8 nach 0,9

bis 1,2%iger Salzlösung etwa 50% der zugeführten Menge in der Zeit von 4 Stunden ausgeschieden.

Während subkutan injiziertes Leitungswasser nicht diuretisch wirkt, soll subkutan injizierte hypotonische NaCl-Lösung (0,4%) die diuretische Wirkung zeigen (E. Frey 6). Als Grund wird der dem Quellungsdruck der Gewebskolloide entgegenwirkende osmotische Druck des Salzes angenommen.

Diesem Befund sind schließlich noch die bekannten Wirkungen hypertonischer Salzlösungen (diuretische Wirkung nach intravenöser Injektion) gegenüberzustellen.

In dieser Tatsache, daß einerseits intravenöse Salzinjektion diuretisch wirkt, anderseits orale Salzzulage die diuretische Wirkung von reinem Wasser hemmt, sieht Brunn einen Widerspruch, der zwischen den Ergebnissen der Tierexperimente und der Versuche am Menschen bestehen soll. Dies ist nun keineswegs der Fall, weil ja eben die Art der Applikation der Lösung einerseits und deren Konzentration anderseits für das Resultat das Bestimmende sein muß und nach beiden Richtungen hin ergeben die Tierversuche wie auch die am Menschen gleiche Resultate.

Da, wie bereits erwähnt, diese Versuchsergebnisse auch für unsere Untersuchungen grundlegende Bedeutung haben, habe ich zunächst derartige Vergleichsversuche an Kaninchen und in Selbstversuchen an mir durchgeführt, um allenfalls dadurch das Versuchsobjekt für weitere Versuche auswählen zu können.

Zunächst habe ich an mir den Wasserversuch derart durchgeführt, daß ich um 8 Uhr a. m. nüchtern 1000 ccm Leitungswasser trank und die Ausscheidung halbstündig in den nächsten 5 Stunden maß. (Der genaue Verlauf der Versuche ist aus den später wiedergegebenen Tabellen ersichtlich.) Dabei ergab sich (vgl. Tabelle 20 und Kurve 7):

Normale Harnausscheidung durchschnittlich 15 ccm pro 30 Minuten, d. i.	etwa	180 ccm.
Nach Aufnahme von 1000 ccm Leitungswasser per os	»	900 »
» » » 1000 » 1%iger Kochsalzlösung	»	300 »

Schon von Brunn wurde die Frage berührt, ob es sich dabei um eine Wirkung des Cl oder Na-Ions handle und bei diesbezüglichen Versuchen hatte sich ergeben, daß Natriumkarbonatlösungen in ungefähr gleicher Konzentration gleiche Diuresehemmung zeigten. Nun war aber noch an die Möglichkeit zu denken, daß hier das »Unphysiologische« der physiologischen Kochsalzlösung die Ursache dieser Wirkung sei und ich habe deshalb noch die gleichen Versuche mit

Ringerlösung an mir durchgeführt. Wie in dem Versuche mit Kochsalzlösung habe ich auch in diesem Versuche um 8 Uhr a. m. nüchtern ohne irgendwelche Nahrungszulage 1000 ccm Ringerlösung getrunken und in gleicher Weise, wie beim Kochsalzversuch, in halbstündigen Perioden die nächste 5stündige Harnmenge gemessen. Die Ausscheidung betrug nach Aufnahme von 1000 ccm Ringerlösung gleichfalls etwa 300 ccm.

Die gleichen Versuche an Kaninchen durchgeführt ergaben (vgl. Tabelle 16 und Kurve 5):

Normale Harnausscheidung in 6 Stunden	etwa	10 ccm.
Nach 150 ccm Leitungswasser per os in 6 Stunden . .	»	184 »
» 150 » Ringerlösung » » » 6 » . . .	»	60 »
» 150 » » » » » 6 » (2. Versuchstier)	etwa	80 »

Wir sehen daraus, daß beim Kaninchen die Salze oral verabreichter Ringerlösung ebenso wie beim Menschen, die Wasserdiurese hemmen. Für die Erklärung dieser Erscheinungen sind ja genügend Tatsachen bekannt und diese werden auch durch die weiteren Versuche über die vergleichsweise vorgenommenen subkutanen und intravenösen Injektionen der gleichen Menge Ringerlösung gestützt.

Für das Schicksal der in den Körper gebrachten Lösungen muß bestimmend sein: 1. der Quellungsdruck der Gewebskolloide und der des Blutes und damit im Zusammenhange 2. der Salzgehalt des Blutes. 3. der Salzgehalt der Gewebe. Das Blut entledigt sich bekanntlich äußerst rasch injizierter Stoffe (Salz oder Wasser) und gibt diese entweder an die Gewebe oder an die Niere ab. Wir können nun, normalen Salzgehalt aller Körperflüssigkeiten vorausgesetzt, folgende Verhältnisse vorfinden:

a) Eine hypotonische Lösung gelangt in die Gewebe, ein physiologischer Ausgleich könnte nur erfolgen durch Heranziehung von Salzen. Diese sind frei nicht disponibel (ohne daß sie bei Heranziehung nicht anderweitige Störungen hervorrufen würden) und daher wird die hypotonische Lösung ans Blut und von dort rasch wieder an die Niere abgegeben (Diurese).

b) Eine hypertonische Lösung gelangt in die Gewebe, ein physiologlischer Ausgleich kann nur erfolgen durch Heranziehung von Flüssigkeit aus den Wasserdepots der Gewebe oder aus dem Blute. Ist die zum Ausgleich der Salzlösung notwendige Wassermenge größer als es den vorhandenen frei verfügbaren Depots entspricht, dann wird an den betreffenden Stellen wiederum eine osmotische Störung her-

vorgerufen. Daher tritt im ersten Falle unter Benützung des Gewebswassers Hydrämie und Diurese ein, im zweiten Falle dagegen erfolgt gleich wiederum dorthin zum Ausgleich der osmotischen Verhältnisse ein Strömen der Salzlösung aus dem Blute zurück und es erfolgt nach Herstellung der Isotonie im Blute durch Diurese schließlich auch wieder der Ausgleich in den Geweben.

c) In gleicher Weise wird eine hypotonische Lösung, die ins Blut gelangt, von dieser zur Erzielung des osmotischen Ausgleichs abgegeben werden (da ein Hineinströmen von Salz ohne Wasser ins Blut nicht möglich ist), und zwar teils direkt durch die Niere, teils an die Gewebe und sie wird von dort entsprechend den unter a) angegebenen Verhältnissen wieder ins Blut und zu den Nieren zurückkehren.

d) Hypertonische Lösung, die ins Blut gelangt, veranlaßt rasches Zuströmen von Gewebsflüssigkeit ins Blut und Ausgleich und Ausscheidung durch die Niere.

Hypertonische Lösungen, die oral verabreicht werden, kommen sehr langsam oder gar nicht zur Resorption. Der resorbierte Teil wird sich dann entsprechend d) verhalten.

Für diese Wirkungen scheint die Definition hypo- und hypertonischer Lösungen nicht so scharf gegeben zu sein, wie wir sie nach dem Hämolyseversuch aufzustellen gewohnt sind, da sich hier bei dieser Applikationsart sowohl hypo- als auch hypertonische Lösungen rasch zu isotonischen umwandeln oder sich diesen wenigstens weitgehend nähern.

Ganz anders gestalten sich nun die Verhältnisse, wenn wir größere Mengen isotonischer Lösungen in den Körper bringen. Infolge des Fehlens jeglichen Gefälles wird das zugeführte Wasser in diesem Falle leicht von den Geweben aufgenommen und entsprechend dem Fassungsvermögen derselben auch festgehalten und erst allmählich im Flüssigkeitsaustausch abgegeben.

Dies geht schon deutlich aus den mitgeteilten Selbstversuchen und den Versuchen an Kaninchen mit Leitungswasser einerseits und physiologischen Salzlösungen anderseits hervor. Wir sehen dort die deutliche Verzögerung der Wasserausscheidung bei den Salzzulagen, welche das hypotonische Wasser isotonisch machen oder doch so weit salzhaltig, daß es sich nach dieser Richtung hin wie isotonische Lösungen verhält. Daß es sich dabei aber um keine dauernde Retention sondern nur um eine langanhaltende Verzögerung der Ausscheidung handelt, zeigt sich besonders beim Kaninchen, wenn man die weitere Nachperiode genauer untersucht; da findet man, daß sich die Retention meist nur auf die Zeit des Wasserversuchs bezieht, daß

aber in der Gesamttagesmenge die ganze zugeführte Flüssigkeitsmenge fast vollständig zur Ausscheidung gelangte. Besonders deutlich kommen diese Unterschiede in der Ausscheidung isotonischer Salzlösungen dann zum Ausdruck, wenn wir sie verschieden applizieren, und dies betrifft den vierten Faktor, den wir als für die Ausscheidung verantwortlich bezeichnet haben.

Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, wird auch beim Kaninchen von 150 ccm oral zugeführter Salzlösung nur ein Teil ausgeschieden. Nach Abzug der normal zur Ausscheidung gelangenden 35 ccm bleiben nur 64 ccm übrig. Nach intravenöser Injektion von 150 ccm erscheinen dagegen nach Abzug des Normalwertes 171, von subkutan injizierten 150 ccm dagegen nur 99 ccm im Harn. Aber gerade dieser Fall zeigt deutlich, wie sehr die injizierte Salzlösung in den Geweben, hier vermutlich im subkutanen schwammartig wirkenden Gewebe retiniert wird; denn am nächsten Tage sehen wir noch eine überschießende Diurese einsetzen und erst der 3. Tag bringt wieder Normalwerte, während nach oraler oder intravenöser Verabreichung schon nach 24 Stunden der Ausgleich erfolgte.

Kaninchen 1.

24stündige Harnmenge	35 ccm
Nach 150 ccm Ringerlösung per os . .	99 »
1. Nachtag	33 »
2. »	30 »
3. »	30 »

Kaninchen 2.

24stündige Harnmenge	45 ccm
Nach 150 ccm Ringerlösung intravenös	216 »
1. Nachtag	45 »
2. »	40 »
3. »	46 »

Kaninchen 3.

24stündige Harnmenge normal	45 ccm
Nach 150 ccm Ringerlösung subkutan .	144 »
1. Nachtag	135 »
2. »	50 »
3. »	45 »

Vgl. hierzu auch Tabelle 17 und Kurve 5.

Obwohl diese Versuchsreihe deutlich zeigt, daß intravenös injizierte Ringerlösung mit überschießender Diurese ausgeschieden wird,

so gestattet dieses Resultat doch nicht den allgemein gültigen Schluß, daß dies immer der Fall sei.

Die Versuche Sollmanns (7) haben ja gezeigt, daß injizierte Salzlösungen aus der Blutbahn rasch verschwinden, noch ehe irgendeine Diurese eingetreten ist. Sowohl das Wasser als auch die Salze haben in wenigen Minuten zum größten Teil die Blutbahn verlassen, und nach $1^1/_2$ Stunden ist die Zusammensetzung des Blutes in jeder Hinsicht dieselbe wie vorher. Später kehren sie nach und nach aus den Geweben in die Blutbahn zurück und werden dann unter gesteigerter Diurese durch die Nieren ausgeschieden. (Vgl. hierzu Poulsson, Pharmak., V. A., S. 349.)

Aber auch für diese Resultate sind mehrere der erwähnten Faktoren mitbestimmend, vor allem die absolute Menge und die Verteilung der Zufuhr auf einzelne Zeitabschnitte. Bis zu einer gewissen Menge vermögen die Gewebe zu fassen, ohne daß es in der ersten 24stündigen Tagesmenge im Harn deutlich zum Ausdruck kommt. So können 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert werden, ohne daß die Tagesmenge des ausgeschiedenen Harns eine wesentliche Steigerung erfahren müßte. Aber auch 150 ccm werden keinen derartigen diuretischen Effekt zeigen wie im vorher erwähnten Versuche, wenn sie nicht so schnell wie hier, sondern in mehreren Portionen langsam injiziert werden.

Aus den bisher mitgeteilten Versuchsergebnissen sind zunächst zwei Tatsachen hervorzuheben:

1. Während 1 l destilliertes oder Leitungswasser innerhalb von 4 Stunden nahezu vollständig ausgeschieden wird, erscheint von 1 l Ringer- oder physiologischer Kochsalzlösung ein großer Teil nicht im Harn.

2. Während des Tages aufgenommene auf die einzelnen Mahlzeiten verteilte Wasserzulagen vermehren aus dem gleichen Grunde die Harnmenge nicht wesentlich, weil dieses Leitungswasser sich mit den Nahrungssalzen zur Isotonie ausgleichen kann.

Es scheint nun prinzipiell wichtig, festzustellen, wo dieses nicht ausgeschiedene Wasser bleibt, ob es extrarenal zur Ausscheidung gelangt oder vorübergehend oder für längere Zeit im Körper als Depotwasser retiniert wird.

Daß die Gewebe und unter diesen vorwiegend die Muskulatur Wasser als Depot zu speichern vermögen, geht schon aus den Untersuchungen von Engels, dann von W. Straub, Tobler, Magnus, Wahlgreen und Padtberg hervor. Unsere vorliegenden Experimente sind aber vielleicht imstande, die näheren Bedingungen zu

zeigen, unter denen einerseits solche Depots aufgefüllt, andererseits in Anspruch genommen werden können.

Hierzu waren Versuche notwendig, welche die extrarenale Wasserabgabe und daraus im Verhältnis zur Wasseraufnahme und Harnausscheidung die Depotbildung durch die Wage kontrollieren ließen. Diese Versuchsergebnisse gehen aus der Tabelle 9a hervor.

Wie diese Tabelle zeigt, beträgt der ziemlich konstante renale und extrarenale Wasserverlust des Körpers etwa 236 g innerhalb von 4 Stunden, wenn schon 12 Stunden vor Beginn des Versuches jede Wasser- und Nahrungszufuhr eingestellt war. In der zweiten Periode, in der unter gleichen Versuchsbedingungen 1 l Ringer getrunken wurde, erfuhr die extrarenale Wasserabgabe gleichzeitig mit der gesteigerten Harnausscheidung eine geringe Erhöhung, ohne daß jedoch damit die geänderte Gesamtausscheidung erklärt werden könnte. Daraus läßt sich folglich, mit Rücksicht auf die Konstanz der späteren Ausscheidung berechnen, daß von dem Liter Ringerlösung eine Menge von 825 g, nach Zufuhr der gleichen Menge Leitungswasser aber nur 350 g den Depots des Organismus zugeführt wurden. In der vierten Periode, die im Dampfbade ausgeführt wurde, betrug der Gesamtverlust des Körpergewichtes 1850 g nach dem Genuß von 1 l Leitungswasser. Da in der gleichen Zeit normalerweise etwa 1000 g des Körpergewichtes verloren gehen, läßt sich berechnen, daß von den zugeführten 1000 g Leitungswasser etwa 150 g dazu verwendet wurden, die Wasserdepots des Organismus wieder aufzufüllen. Unter normalen Temperaturverhältnissen werden demgegenüber (dritte Periode) 350 retiniert.

Ich habe es auch versucht, diese Versuchsreihe durch das Trinken der gleichen Menge hypertonischer (3%iger Salzlösung zu ergänzen, doch wurde diese zum großen Teil erbrochen und die nicht erbrochene Menge wurde wieder zum großen Teile rektal entleert.

Dies beweist jedenfalls, daß oral aufgenommene Flüssigkeitsmenge nur dann diuretisch wirkt, wenn sie hypotonisch ist, während isotonische aus den eben angeführten Gründen im Körper zu einem großen Teile retiniert wird, und daß schließlich mit der Zunahme der Konzentration die Resorption verzögert wird, was ebenfalls dazu führen muß, daß eine Mehrausscheidung im Harn nicht deutlich in Erscheinung treten kann.

Diese hier mitgeteilten Versuche zeigen somit, daß den Depots in der Regulierung des Wasserhaushaltes durch die Niere einerseits, durch Respiration und Transpiration andererseits eine wichtige Rolle zukommt. Eben sie ermöglichen es, daß die Niere zunächst bei ver-

Tabelle 9a.

Zeit	I. Periode 25. XI.				II. Periode 27. XI.				III. Periode 21. XII.				IV. Periode 29. XII. (im Dampfbad)			
	Körpergewicht in g	Flüssigkeitsaufnahme	Flüssigkeitsabgabe renal	Flüssigkeitsabgabe extrarenal	Körpergewicht in g	Flüssigkeitsaufnahme	Flüssigkeitsabgabe renal	Flüssigkeitsabgabe extrarenal	Körpergewicht in g	Flüssigkeitsaufnahme	Flüssigkeitsabgabe renal	Flüssigkeitsabgabe extrarenal	Körpergewicht in g	Flüssigkeitsaufnahme	Flüssigkeitsabgabe renal	Flüssigkeitsabgabe extrarenal
10h 00′	62,250	0	—	—	61,850 62,850	Ringerlösung 1000 g	—	—	62,320 63,320	Leitungswasser 1000 g	—	—	62,450 63,450	Leitungswasser 1000 g	—	—
11h 00′	62,200	0	31	19	62,790	0	36	24	63.220	0	54	46	—	0	63	—
12h 00′	62,140	0	35	25	62,720	0	46	24	62,650	0	537	33	—	9	78	—
1h 00′	62,080	0	35	25	62,590	0	75	55	62,520	0	108	22	—	0	30	—
2h 00′	62,015	0	41	24	62,440	0	77	73	62,435	0	75	10	61,600	0	30	—
3h 00′	—	0	40	—	—	0	39	—	—	0	45	—	—	0	—	—
4h 00′	—	—	38	—	—	—	42	—	—	—	42	—	—	—	—	—
Summe 4stündig	Gewichtsverlust 235 g	0	142	93	Gewichtsverlust 410 g	1000	234	176	Gewichtsverlust 885 g	1000	774	111	Gewichtsverlust 1850 g	1000	201	1649
Flüssigkeitsdepot des Organismus	—235				+ 590 + 235 = + 825				+ 115 + 235 = + 350				— 850 ohne Wasserzufuhr — 1000			

minderter Wasserzufuhr in ihrer Funktion nicht nennenswert beeinträchtigt wird, da sie aus diesen Depots schöpfen kann. Aber auch bei gesteigerter extrarenaler Wasserabgabe bleibt die Niere zunächst im Gleichgewichte, was darauf hindeutet, daß zwischen Nierentätigkeit und Schweißsekretion eine, vielleicht nervös regulierte wechselseitige Beziehung besteht. So sehen wir denn auch, daß bei Überlastung des Organismus mit hypotonischer Flüssigkeit die Niere die Abfuhr derselben und damit den Ausgleich besorgt, während umgekehrt bei starker Schweißabgabe, also bei starker Inanspruchnahme der Schweißdrüsen, die Nieren diesen die Entlastung des Organismus überlassen.

Die Ergebnisse dieser Versuche stehen weiterhin noch in Beziehung zum Durstproblem, auf das jedoch hier nur unter Bezugnahme auf die Arbeiten Erich Meyers und seiner Schüler besonders die Untersuchungen von Meyer-Bisch über den Wasserhaushalt verwiesen sei. Besonders erwähnt seien in diesem Zusammenhang nur noch die Untersuchungen von Tobler und die von Groß und Kestner, welche ergaben, daß nach großen Wasserverlusten eine Auffüllung der Depots, d. h. eine Durststillung nur dann möglich wurde, wenn dem Trinkwasser auch Salzzulagen beigegeben wurden, eine Beobachtung, mit denen die hier wiedergegebenen Befunde in vollem Einklang stehen.

Für unsere weiteren Untersuchungen ergeben sich somit aus den in der Literatur bereits vorhandenen und den hier ergänzend vorgenommenen Untersuchungen folgende Schlüsse:

Abgesehen von den die Harnsekretion allgemein bestimmenden Umständen, wie Blutdruck, Quellungsdruck usw., ist das Verhältnis der 24stündigen Harnmenge zur Menge der aufgenommenen Flüssigkeit durch folgende Faktoren bestimmt:

1. Unter normalen Verhältnissen ist der Qellungsdruck der Gewebs- und Blutkolloide und damit zusammenhängend der Wassergehalt der Gewebe ein derartiger, daß in den Glomerulis genügend Wasser abgepreßt werden kann, andererseits aber können die Gewebe noch ihren Wassergehalt erhöhen.

2. Auch bei geringer Wasserzufuhr (geringer als in der Norm) wird die Nierentätigkeit nur unwesentlich eingeschränkt. Die Harnmenge sinkt in wesentlich geringerem Grade als die Wasserzufuhr. Offenbar besteht zwischen Nierenfunktion und sonstigem Wasserhaushalt (Depotwasser in den Geweben und Wasserabgabe durch die Respiration und Transpiration usw.) ein Gleichgewichtszustand, der vor allem die gleichbleibende Normalfunktion der Nieren gewährleistet.

Bei geringer Wasserzufuhr erfolgt zunächst eine stärkere Heranziehung des Depotwassers, vielleicht auch eine geringere Wasserabgabe durch die Lungen und eine nur unwesentliche Herabsetzung der Nierenausscheidung.

3. Auch bei reichlicher Wasserzufuhr muß nicht unbedingt eine Steigerung der Nierenfunktion erfolgen. Diese ist abhängig von der absoluten Menge und der Schnelligkeit der Zufuhr und der Zusammensetzung der zugeführten Flüssigkeitsmenge. Die Hydrämie spielt dabei, wie schon von Volhard (8) und von Brunn betont wurde, jedenfalls eine untergeordnete Rolle.

4. Ebenso bleibt bei gesteigerter extrarenaler Wasserabgabe die Nierenfunktion zunächst im wesentlichen gleich. Nur wird dann vermehrt zugeführtes Wasser nicht durch die Nieren, sondern durch die Haut abgegeben.

Was zunächst die absolute Menge der zugeführten Flüssigkeit anlangt, so führt diese zur Diurese, wenn sie rasch auf einmal zugeführt wird (Wasserversuch) oder wenn die auch auf den ganzen Tag verteilte Zufuhr eine derart große Menge umfaßt, daß zu einer bestimmten Zeit Hydrämie und Wassergehalt der Gewebe in solchem Verhältnisse zueinander stehen, daß kein Zufluß von Flüssigkeit aus dem Blute in die Gewebe erfolgen kann, diese Flüssigkeit vielmehr direkt durch die Nieren abgeleitet werden muß.

Besonders wirkt dabei die Zusammensetzung der zugeführten Flüssigkeit mit. Isotonische Lösungen werden längere Zeit im Gewebe festgehalten; ihre Ausscheidung erfolgt daher allmählich, auch wenn die ersten beiden Bedingungen: Menge und Schnelligkeit der Zufuhr erfüllt sind. Hypotonische Lösungen werden dagegen bei Einhaltung dieser beiden Voraussetzungen rasch eliminiert.

III.

Wenn wir einen Stoff auf seine diuretische Wirkung prüfen wollen, haben wir, diesen mitgeteilten Erfahrungen zufolge, folgendes zu berücksichtigen: Ist der Angriffspunkt nicht in der Niere gelegen, dann kann der Wasserbestand des Körpers, wo immer er sein mag, als Harnwasser verwendet werden. Bei Stoffen dagegen, welche die Nierenfunktion beeinflussen, können wir nur das der Niere disponibel gemachte Wasser berücksichtigen. Hier kann es entweder durch Beeinflussung des Glomerulusfilters (Blutmenge) oder durch Steigerung aktiver sekretorischer Kräfte oder durch Behinderung der Rückresorption zu einer gesteigerten Wasserausscheidung kommen, ja es hat viel Wahrscheinlichkeit für sich, daß ganz allgemein gesagt

werden kann, daß **ein Stoff, der schon an sich nach Injektion in den Organismus diuretisch wirkt, diese Wirkung auch mit Hilfe extrarenaler Faktoren ausübt.** Dafür sprechen insbesondere die bereits erwähnten und nun noch näher zu analysierenden Versuche über die Beeinflussung der Wasserausscheidung durch Atophan.

In unserem speziellen Falle haben wir bisher gesehen, daß das Atophan an und für sich **nicht** diuretisch wirkt, sondern nur eine bereits bestehende Diurese zu steigern imstande ist. Wir werden nun, entsprechend dem gegebenenen Untersuchungsplan, auf Grund der eben dargelegten Erfahrungen über die Harnausscheidung nach Flüssigkeitszufuhr solche Kombinationen zu wählen haben, welche der Niere genügend Wasser — unabhängig von jeder Glykosurie — zur Verfügung stellen.

Die zunächst an Kaninchen, dann in Selbstversuchen vorgenommenen Untersuchungen ergaben folgende Resultate:

Von 100 ccm Leitungswasser werden in 24 Stunden 104 ccm ausgeschieden, nach vorhergehender Injektion von Atophan 149 ccm (s. Tabelle 10).

Tabelle 10.

Datum	Zeit	Kaninchen a, 1850 g Gewicht		Kaninchen b, 2150 g Gewicht	
		Zufuhr	Harn in ccm	Zufuhr	Harn in ccm
21. VI.	8^{h} 00′	—	—	22 ccm = 0,3 g pro Kilo Atophan subkutan	—
	11^{h} 00′	100 ccm Leitungswasser per os	11	100 ccm Leitungswasser per os	15
	12^{h} 00′	—	5	—	17
	1^{h} 00′	—	21	—	35
	3^{h} 00′	—	22	—	12
	5^{h} 00′	—	15	—	20
22. VI.	8^{h} 00′	—	30	—	50
Summe	24 Std.	100	104	122	149

Das unmittelbar mit dem oral verabreichten Leitungswasser subkutan injizierte Atophan zeigt der Norm gegenüber die geringste Steigerung der Ausscheidung (111 : 151). Aber schon eine Stunde vorher verabreicht, zeigt sich eine wesentliche Erhöhung dieses Verhältnisses (111 : 231) und auch noch 3 Stunden nach dem Atophan gegebenes Leitungswasser wird vermehrt ausgeschieden (Tabelle 10a).

Die gleichen Verhältnisse nach Verabreichung von Ringerlösung gibt Tabelle 11 wieder. Eine Kombination oraler Wasserverabreichung

Tabelle 10a.

Datum	Zeit	Kaninchen a 1620 g Gewicht		Kaninchen b 1700 g Gewicht		Kaninchen c 2120 g Gewicht		Kaninchen d 2200 g Gewicht		Kaninchen e 2120 g Gewicht	
		Zufuhr	Harn in ccm	Zufuhr	Harn in ccm	Zufuhr	Harn in ccm	Zufuhr	Harn in ccm	Zufuhr	Harn in ccm
16. VI.	8h 15′	—	—	—	—	—	—	—	—	21,2 ccm = 0,3 g pro Kilo Atophan subkutan	—
	9h 15′	—	—	—	—	—	—	22 ccm = 0,3 g pro Kilo Atophan subkutan	—	—	—
	10h 15′	—	—	—	—	21,2 ccm = 0,3 g pro Kilo Atophan subkutan	—	—	—	—	—
	11h 15′	—	10	—	10	—	17	—	16	—	46
	11h 20′	100 ccm Leitungswasser per os	—	100 ccm Leitungswasser per os mit 17 ccm = 0,3 g pro Kilo Atophan subkutan	—	100 ccm Leitungswasser per os	—	100 ccm Leitungswasser per os	—	100 ccm Leitungswasser per os	—
	1h 00′	—	12	—	20	—	76	—	23	—	62
	3h 00′	—	11	—	66	—	33	—	36	—	60
	5h 00′	—	9	—	14	—	27	—	18	—	7
	7h 00′	—	9	—	5	—	12	—	6	—	5
17. VI.	11h 15′	—	60	—	36	—	66	—	70	—	47
Summe	27 stdg.	100	111	117	151	121	231	122	169	121	227
18. VI.	24 stdg.	—	62	—	40	—	66	—	40	—	40

Tabelle 11.

Datum	Zeit	Kaninchen a 2120 g Gewicht		Kaninchen b 2240 g Gewicht		Kaninchen c 2020 g Gewicht	
		Zufuhr	Harn in ccm	Zufuhr	Harn in ccm	Zufuhr	Harn in ccm
5. VIII.	10^h 00′	20 ccm physiologische NaCl-Lösung	—	13 ccm = 0,4 g pro Kilo Atophan subkutan	—	26 ccm = 0,8 g pro Kilo Atophan subkutan	—
	11^h 00′	150 ccm Ringerlösung per os	15	150 ccm Ringerlösung per os	45	150 ccm Ringerlösung per os	35
	12^h 00′	—	15	—	30	—	38
	1^h 00′	—	56	—	35	—	83
	2^h 00′	—	30	—	37	—	35
	3^h 00′	—	8	—	10	—	23
	4^h 00′	—	5	—	10	—	12
Summe	6 Std.	—	129	—	167	—	226

mit dem Adrenalinversuch zeigt Tabelle 12, eine solche von intravenöser Tyrodelösunginjektion mit Adrenalin Tabelle 13. In allen

Tabelle 12.

Zeit	Kaninchen a, 2250 g Gewicht		Kaninchen b, 2350 g Gewicht (Kontrolltier)	
	Zufuhr	Ausscheidung in ccm	Zufuhr	Ausscheidung in ccm
10^h 35′	150 ccm Wasser per os mit 1 g Atophan per os	—	150 ccm Wasser per os	—
1^h 00′	—	25	—	58
1^h 10′	1 mg Adrenalin (1 ccm) subkutan	—	1 mg Adrenalin (1 ccm) subkutan	—
5^h 40′	—	135	—	135
7^h 45′	—	13	—	20
10^h 35′	—	40	—	35
24 Stunden	151 ccm	213	151 ccm	248

diesen Fällen sehen wir nach Atophan eine bedeutende Steigerung der Harnmenge gegenüber den Kontrolltieren.

Den Einfluß des Atophans auf die Harnausscheidung nach intravenös injizierter physiologischer Kochsalzlösung zeigt Tabelle 14. Während 100 ccm dieser Lösung kaum eine sichtliche Vermehrung der Harnmenge bewirken, sehen wir unter gleichen Bedingungen

Tabelle 13.

Zeit	Kaninchen a 2190 g Gewicht		Kaninchen b 2290 g Gewicht		Kaninchen c 2220 g Gewicht	
	Aufnahme	Harnausscheidung in ccm	Aufnahme	Harnausscheidung in ccm	Aufnahme	Harnausscheidung in ccm
$10^h 30'$ a. m.	in 30 ccm 0,6 g Atophannatrium subkutan	—	in 10 ccm 0,5 g $CaCl_2$ subkutan	—	—	—
$10^h 30'$—$11^h 30'$	—	0,2	—	—	—	—
$11^h 42'$—$11^h 52'$	100 ccm Tyrode-lösung intravenös	—	100 ccm Tyrode-lösung intravenös	—	100 ccm Tyrode-lösung intravenös	6
$12^h 10'$ p. a.	—	15	—	15	—	8
$12^h 35'$	2 mg (2 ccm) Adrenalin subkutan	10	2 mg (2 ccm) Adrenalin subkutan	4	2 mg (2 ccm) Adrenalin subkutan	12
$4^h 00'$	—	202	—	35	—	110
$10^h 30'$ a. m.	—	45	—	50	—	40
24 Stunden	132 ccm	272,2	112 ccm	104	102 ccm	176

Tabelle 14.

Kaninchen, 1450 g Gewicht.

Datum	Harn in ccm	Anmerkung
8.—9. VIII.	48	—
9.—10. VIII.	50	9. VIII. 100 ccm 1%ige NaCl-Lösung intravenös
10.—11. VIII.	30	—
11.—12. VIII.	105	11. VIII. $2^h 40'$ 0,5 g Atophan subkutan, $4^h 30'$ 100 ccm 1%ige NaCl-Lösung intravenös
12.—13. VIII.	35	—

nach vorhergehender Atophaninjektion fast die ganze injizierte Menge innerhalb 24 Stunden im Harn erscheinen.

Deutlich zeigt sich der Atophaneinfluß nach intravenöser Injektion von Ringerlösung unter Berücksichtigung der Stundenwerte.

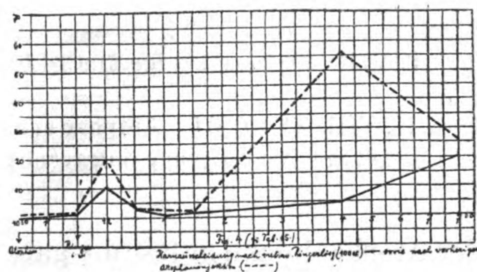
Der Versuch in Tabelle 15 berücksichtigt gleichzeitig die Hydrämie des Blutes.

Berechnen wir die normale Harnmenge mit etwa 0,8 ccm pro 30 Minuten, so haben wir für 5 Stunden 8,0, für 9 Stunden 14,4 ccm; demgemäß werden normalerweise von 100 ccm intravenös injizierter

Tabelle 15 (hierzu Kurve 4).

Kaninchen, 1800 g Gewicht. Aufgespannt. Katheter in der Blase.

Datum	Zeit	Harn			Blut			Blut-ab-nahme
		g	Feste Bestandteile in %	H_2O in %	g	Feste Bestandteile in %	H_2O in %	
11. IX.	10h 30′—11h 00′	0,67	—	—	—	19,01	80,09	11h 00′
	11h 00′—11h 30′	0,94	—	—	—	—	—	—
	11h 30′—12h 00′	intravenöse Injektion von 100 ccm Ringerlösung						
	11h 30′—12h 00′	9,71	—	—	—	17	83	12h 00′
	12h 00′—12h 30′	3,79	—	—	—	—	—	
	12h 30′—1h 00′	1,45	—	—	—	—	—	
	1h 00′—1h 30′	2,78	—	—	—	17,98	82,02	1h 00′
	1h 30′—4h 30′	4,83	—	—	—	—	—	
	4h 30′—7h 30′	21,07	—	—	—	—	—	
Summe	9 Stunden	45,24	—	—	—	—	—	—
13. IX.	8h 30′	0,8 g Atophannatrium subkutan						
	9h 15′—9h 45′	1,50	5,73	94,27	—	16,14	83,86	9h 15′
	9h 45′—10h 15′	intravenöse Injektion von Ringerlösung						
	9h 45′—10h 15′	18,91	3,38	96,62	—	13,99	86,01	10h 00′
	10h 15′—10h 45′	3,51	5,12	94,88	—	—	—	
	10h 45′—11h 15′	2,19	9,13	90,87	—	14,42	85,58	11h 15′
	11h 15′—11h 45′	2,78	7,91	92,09	—	—	—	
	11h 45′—2h 45′	55,92	1,72	98,28	—	—	—	
	2h 45′—5h 30′	26,83	2,57	97,43	—	—	—	
Summe	9 Stunden	111,64	—	—	—	—	—	—



Kurve 4.

Ringerlösung in 5 Stunden 16 ccm, in 9 Stunden 31 ccm ausgeschieden, beim Atophantier dagegen in 5 Stunden 75 ccm, in 9 Stunden 97 ccm.

Diese Verhältnisse zeigt deutlich Kurve 4.

Wir sehen somit in allen bisherigen Versuchen, daß Atophan allein in Übereinstimmung mit den früheren Befunden ohne Einfluß

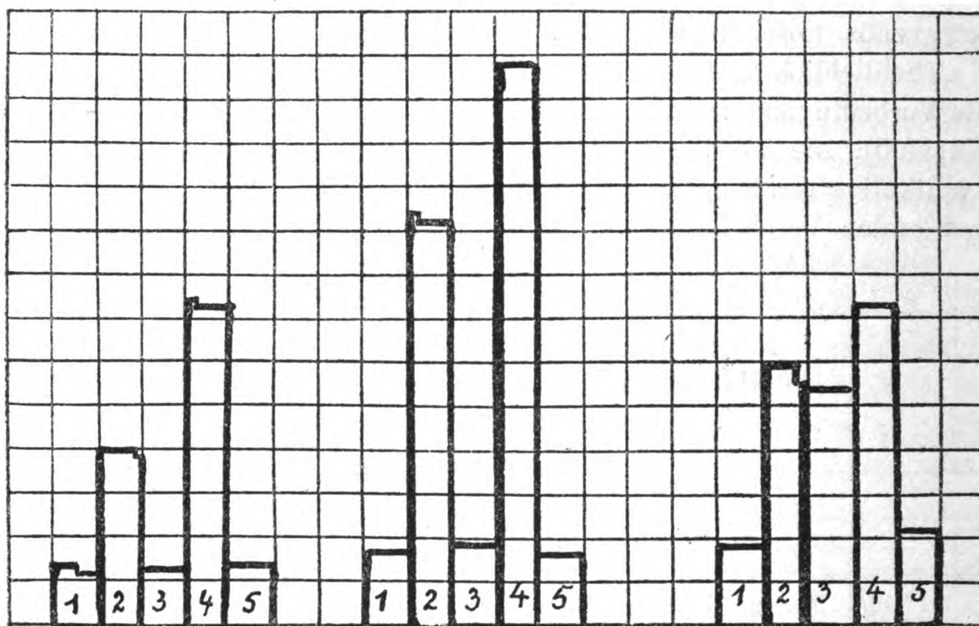
auf die Diurese blieb, daß sich dagegen stets ein deutlicher Effekt zeigte, wenn entweder eine Diurese in Gang war oder wenigstens die Vorbedingungen für sie durch Wasserzufuhr, sei es oral oder intravenös, geschaffen wurden.

Schließlich wäre noch der dritte Fall, die subkutane Injektion, als Vorbedingung zu untersuchen. Diesen Fall zeigt Tabelle 16 (mit Kurve 5), die auch zugleich die Unterschiede nach dieser Art der Applikation von Ringerlösung demonstriert gegenüber der intravenösen und oralen Verabreichung.

Tabelle 16 (hierzu Kurve 5).

Datum	Zeit	Kaninchen a 2020 g Gewicht		Kaninchen b 2300 g Gewicht		Kaninchen c 1900 g Gewicht	
		Zufuhr	Harnausscheidung in ccm	Zufuhr	Harnausscheidung in ccm	Zufuhr	Harnausscheidung in ccm
6. VI.	11h 40′	150 ccm Ringerlösung per os	—	150 ccm Ringerlösung intravenös	—	150 ccm Ringerlösung subkutan	—
	1h 00′	—	20	—	75	—	6
	3h 00′	—	20	—	81	—	10
	5h 45′	—	16	—	16	—	60
	8h 00′	—	8	—	16	—	28
7. VI.	10h 40′	—	35	—	28	—	40
Summe	24 Std.	150 ccm	99	150 ccm	216	150 ccm	144
8. VI.	24 Std.	—	33	—	45	—	135
9. VI.	24 Std.	—	30	—	40	—	50
10. VI.	24 Std.	—	30	—	46	—	45
11. VI.	9h 45′	0,3 g Atophan pro Kilo in 37,4 ccm subkutan, 150 ccm Ringerlösung per os	—	0,3 g Atophan pro Kilo in 43 ccm subkutan, 150 ccm Ringerlösung intravenös	—	0,3 g Atophan pro Kilo in 35,5 ccm subkutan, 150 ccm Ringerlösung subkutan	—
	10h 45′	—	4	—	170	—	—
	2h 30′	—	74	—	78	—	50
	5h 00′	—	75	—	—	—	45
	8h 00′	—	70	—	60	—	70
	11h 00′	—	12	—	12	—	20
Summe	24 Std.	187,4 ccm	235	193,3 ccm	320	185,8 ccm	185
12. VI.	24 Std.	—	35	—	40	—	60
13. VI.	24 Std.	—	30	—	40	—	28

Bei den unbehandelten Tieren ist das Verhältnis von oral : subkutan : intravenös wie 99 : 144 : 256 oder wie 1 : 1,5 : 2,2. Bei den



Kurve 5.

mit Atophan vorbehandelten Tieren haben wir 231 : 185 : 320 oder 1 : 0,8 : 1,5. Am Nachtage 33 : 135 : 45 oder 1 : 4,1 : 1,3.

Nehmen wir noch das Verhältnis des Harnausscheidung der unbehandelten Tiere zum Versuchstier, so ergibt sich:

I. Oral verabreichte Ringerlösung . .	1. Tag	99 : 231	oder	1 : 2,3
	2. »	33 : 35	»	1 : 1
II. Sukutan verabreichte Ringerlösung .	1. »	144 : 185	»	1 : 1,2
	2. »	135 : 60	»	1 : 0,44
III. Intravenös verabreichte Ringerlösung	1. »	216 : 320	»	1 : 1,5
	2. »	45 : 40	»	1 : 0,9

Diese errechneten Vergleichsresultate zeigen, daß:

1. normalerweise von den oral verabreichten 150 ccm Ringerlösung am wenigsten, mehr von den subkutanen, am meisten von den intravenös injizierten ausgeschieden wird.

2. Während aber beim oralen und intravenösen Versuch in den ersten 24 Stunden die Verhältnisse wieder ausgeglichen sind, sehen wir beim subkutanen, wie schon früher ausgeführt wurde, noch in den nächsten 24 Stunden eine stark überschießende Diurese, entsprechend dem Übertritt der im Gewebe festgehaltenen und ins Blut allmählich zurückkehrenden Flüssigkeitsmenge.

3. Die durch Atophan bedingte Steigerung der Harnausscheidung ist beim oralen Versuch am stärksten, und zwar im Verhältnis von 1:2,3, das entspricht einem Plus von 230%, beim intravenösen: 1:1,5, das entspricht 150%, am geringsten beim subkutan behandelten Tier mit 1:1,2 oder 120%. Dieser Befund gibt uns schon einen Hinweis darauf, daß wir bei dieser Atophanwirkung gewisse extrarenale Faktoren ausschalten können, bzw. daß das Atophan auf die Gewebswasserverteilung keinen Einfluß ausübt.

Wir kommen nun zur Besprechung einer weiteren Versuchsreihe, die den Einfluß des Atophans auf die Wasserausscheidung beim Menschen zum Gegenstand der Untersuchung hatte. Diese Versuchsergebnisse zeigen die folgenden Tabellen 17—20. Diese Versuche wurden hier in gleicher Weise durchgeführt wie am Kaninchen und zeigen:

Bei einmaliger Zufuhr von 250 ccm Flüssigkeit (die natürlich auf die Gesamttagesmenge des Harns keinerlei Einfluß ausübt) eine Änderung der Ausscheidung in den ersten 5 Stunden zugunsten des Atophans (Tabelle 17):

Tabelle 17.

Versuchsperson Verfasser.

Zeit	Aufnahme	18. XII. Normal-ausscheidung	19. XII. nach 1 g Diuretin	20. XII. nach 1 g Atophan	21. XII. nach 1 g Atophan und 1 g Diuretin	22. XII. nach 5 g $CaCl_2$	Anmerkung für Atophan
8h 00′	250 ccm + Medikament	—	—	—	—	—	—
8h 30′	—	12	14	12	14	14	—
9h 00′	—	18	19	14	30	18	—
9h 30′	—	14	26	18	40	21	Harn trüb
10h 00′	—	18	40	20	20	21	» »
10h 30′	—	18	30	32	25	37	Harn klar
11h 00′	—	25	62	40	82	51	—
11h 30′	—	25	82	60	90	65	—
12h 00′	—	18	80	30	90	30	—
12h 30′	—	24	35	20	50	—	—
1h 00′	—	20	26	16	30	120	—
5 Std.	—	192	414	.262	471	377	—

bei reichlicher Wasserzufuhr während des Tages und gleichzeitiger Nahrungszufuhr steigt die Ausscheidung von 3210 ccm auf 4650 ccm;

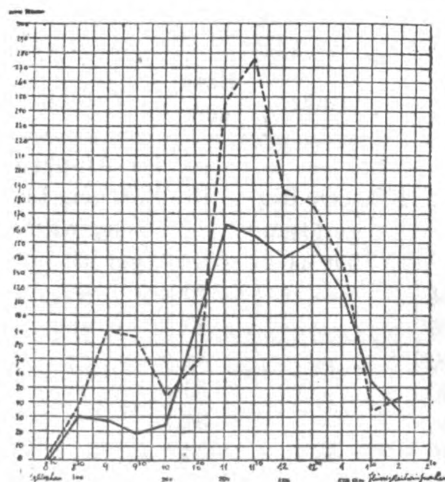
bei einer Zufuhr von 4800 ccm Flüssigkeit; in einem zweiten Versuche (dieselbe Tabelle) von 806 auf 1338 ccm bei einer Zufuhr von 1300 ccm Flüssigkeit (Tabelle 18).

Tabelle 18 (hierzu Kurve 6).

Datum	Zeit	Aufnahme	Normal-ausscheidung	Atophan-zulage in g	Ausscheidung
20. VIII.	$1^h\,00'$—$2^h\,00'$	4,800 ccm in Form von Suppe, Milch, Kaffee und Tee	450	1	600
	$3^h\,00'$—$4^h\,00'$		375	1	500
	$5^h\,00'$—$6^h\,00'$		250	—	720
	$7^h\,00'$—$8^h\,00'$		500	0,5	750
	$9^h\,00'$—$10^h\,00'$		210	0,5	400
	$10^h\,00'$—$8^h\,00'$		1,070	—	925
21. VIII.	$8^h\,00'$—$1^h\,00'$		355	—	385
Summe	24 Stunden	4,800 ccm	3,210 = 67%	—	4,280 = 89%
24. VIII.	$8^h\,30'$	250 ccm Wasser	—	2	—
	$8^h\,30'$—$9^h\,00'$	—	50	—	88
	$9^h\,00'$—$9^h\,30'$	—	94	—	58
	$9^h\,30'$	1000 ccm Milch	—	—	—
	$9^h\,30'$—$10^h\,00'$	—	63	—	48
	$10^h\,00'$—$10^h\,30'$	—	366	—	220
	$10^h\,30'$—$11^h\,00'$	—	86	—	87
	$11^h\,00'$—$11^h\,30'$	—	115	—	86
	$11^h\,30'$—$12^h\,00'$	—	146	—	56
	$12^h\,00'$—$12^h\,30'$	—	135	—	80
Summe	4 Stunden	1250 ccm	1,055 = 84%	—	723 = 57%
26. VIII.	$8^h\,00'$—$8^h\,30'$	—	30	—	35
	$8^h\,30'$	300 ccm Milchkaffee	—	1	—
	$8^h\,30'$—$9^h\,00'$	—	25	—	88
	$9^h\,00'$—$9^h\,30'$	—	18	—	85
	$9^h\,30'$—$10^h\,00'$	—	25	—	45
	$10^h\,00'$	500 ccm Wasser	—	—	—
	$10^h\,00'$—$10^h\,30'$	—	86	—	68
	$10^h\,30'$—$11^h\,00'$	—	162	—	246
	$11^h\,00'$	250 ccm Wasser	—	—	—
	$11^h\,00'$—$11^h\,30'$	—	155	—	275
	$11^h\,30'$—$12^h\,00'$	—	140	—	185
	$12^h\,00'$	250 ccm Wasser	—	—	—
	$12^h\,00'$—$12^h\,30'$	—	150	—	176
	$12^h\,30'$—$1^h\,00'$	—	115	—	135
Summe	5 Stunden	1300 ccm	906 = 69%	—	1,338 = 103%

Den Einfluß des Atophans auf den Wasserversuch zeigt Tabelle 19. Dieser wurde allerdings hier nicht in der üblichen Weise mit 1 l

Leitungswasser ausgeführt, sondern derart, daß in einem Zeitraum von 2 Stunden 2 l getrunken wurden. Das Verhältnis der Normalwerte



Kurve 6.

Tabelle 19.

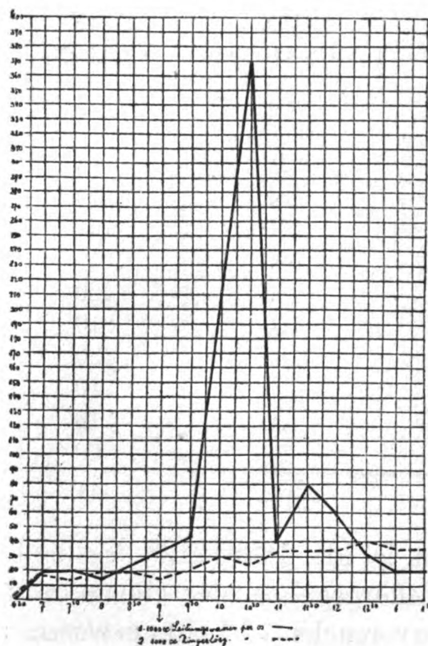
Zeit	17. IX. Normal-ausscheidung	19. IX. 1 g Cl-Atophan	21. IX. 5 g $CaCl_2$	16. XII. nach 1 g Cl-Atophan und 1 g Duratin
8h 00′	—	—	—	—
8h 30′	600	18	14	10
9h 00′	350	35	15	15
9h 30′	350	230	162	60
10h 00′	350	590	310	505
10h 30′	350	430	400	480
11h 00′	—	460	210	760
11h 30′	—	150	490	350
12h 00′	—	50	210	180
12h 30′	—	40	210	100
1h 00′	—	26	90	78
Summe	2,000	2,029	2,111	2,538

zu den Atophanwerten ist hier 1839:2129. Schließlich ist in Tabelle 20 noch ein Versuch wiedergegeben, der einerseits den Unterschied des gewöhnlichen Wasserversuchs (1 l Leitungswasser auf einmal nüchtern getrunken) gegenüber der gleichen Menge Ringerlösung zeigt, anderseits den Einfluß vorheriger Atophanverabreichung auf diesen Versuchsablauf.

Normalerweise beträgt bei mir die Harnausscheidung von 8h 00′ bis 1h 30′ (Nüchternwert) durchschnittlich 130 ccm. Ziehen wir diesen

Tabelle 20 (hierzu Kurve 7).
Selbstversuch.

Zeit	1. VII. Zufuhr	1. VII. Harn ccm	5. VII. Zufuhr	5. VII. Harn ccm	7. VII. Zufuhr	7. VII. Harn ccm	9. VII. Zufuhr	9. VII. Harn ccm
8h 30′	—	—	—	—	1 g Atophan	—	1 g Atophan	—
9h 00′	1000 ccm Leitungswasser per os	12	1000 ccm Ringerlösung per os	13	1000 ccm Leitungswasser per os	18	1000 ccm Ringerlösung per os	22
9h 30′	—	44	—	20	—	125	—	48
10h 00′	—	206	—	30	—	176	—	74
10h 30′	—	370	—	27	—	360	—	66
11h 00′	—	40	—	36	—	180	—	52
11h 30′	—	80	—	34	—	40	—	78
12h 00′	—	60	—	34	—	36	—	90
12h 30′	—	40	—	32	—	40	—	70
1h 00′	—	20	—	36	—	40	—	58
1h 30′	—	20	—	36	—	40	—	35
5 Std.	1000 ccm	892	1000 ccm	298	1000 ccm	955	1000 ccm	593



Kurve 7.

Wert von den tabellarischen Werten ab, dann ergeben sich für den einfachen Wasserversuch bei 1000 ccm Leitungswasserzufuhr 740 ccm Ausscheidung, d. i. 74 % der zugeführten Menge. Von Ringerlösung sind

dagegen nur 160 ccm, folglich nur 16% in dieser Zeit ausgeschieden worden. Unter dem Einfluß von 1 g Atophan stieg die ausgeschiedene Menge bei Leitungswasser von 89 auf 92% bzw. nach Abzug des Normalwertes von 74 auf 82%, nach dem Trinken von Ringerlösung dagegen von 30 auf 59% bzw. nach Abzug des Normalwertes von 16 auf 46%.

Wir haben bisher zwei wesentliche Gesichtspunkte in den Bereich unserer Untersuchungen einbezogen, und zwar die vermehrte Wasserzufuhr durch Glykosurie und durch Wasserverabreichung. Schließlich war noch die Möglichkeit gegeben, durch ein Diuretikum der Xanthinreihe usw. zunächst die Vorbedingung für eine Diurese zu schaffen, mit anderen Worten: der Niere das notwendige Wasser zur Disposition zu stellen und den Einfluß des Atophans auf den Ablauf dieser Diurese zu untersuchen. Wie aus den Versuchen in den Tabellen 17 und 19 hervorgeht, gelingt es auch hier, die schon durch Diuretin hervorgerufene Diurese durch Atophan noch weiter zu steigern. Wenn auch viele der ersten Befunde über die Wirkung des Atophans auf die Wasserausscheidung mit Rücksicht auf die Art der Beibringung des disponibeln Wassers nur theoretisches Interesse haben, so bot gerade dieser Befund die Möglichkeit seiner therapeutischen Verwertung insofern, als es hier durch das Atophan möglich wäre, eine Oligurie durch die Kombination eines Diuretikums mit Atophan bedeutend zu bessern.

Ich habe diese Möglichkeit an einem klinischen Falle geprüft, ein Vitium mit Oligurie ohne Ödeme. Bei der betreffenden Patientin betrug die Harnausscheidung nur etwa 500 ccm und war unter Theobromin und Kal. aceticum nur auf 600 ccm zu bringen. Auf Digitalis reagierte die Patientin meist mit sehr starker Bradykardie, ohne daß die Harnmenge wesentlich erhöht wurde. Ich habe dank des Entgegenkommens der medizinischen Klinik des Herrn Prof. Jaksch, speziell des Herrn Prof. Přibrams, bei dieser Patientin neben der bisherigen Medikation Atophan verabreichen lassen, und zwar viermal täglich 0,5 g in Form von Atophandragées (aus Geschmacksrücksichten) und dann allmählich das Diuretikum weggelassen. Der Verlauf der Harnausscheidung, wie er in Tabelle 21 wiedergegeben ist, zeigt, daß tatsächlich auch klinisch unter dem Einflusse des Atophans eine Steigerung der Harnausscheidung bis auf 900 ccm, eine zwar absolut geringe, relativ jedoch deutliche diuretische Wirkung, erfolgte, daß aber beim Weglassen des Diuretikums trotz weiterer Atophanzufuhr die Harnausscheidung auf die alte Höhe bzw. Tiefe herabsinkt und nach Weglassen des Atophans wieder auf 500 ccm fiel. Digitalis vermochte weder an sich noch mit Atophan die Diurese zu steigern, ein Moment, das uns ebenfalls für die Erklärung dieser Atophanwirkung unterstützende Hilfe leistet. Es läßt sich als ziemlich sicher voraussagen, daß in jenen

Tabelle 21.

Patientin Ch. Vitium cordis. Keine Ödeme.

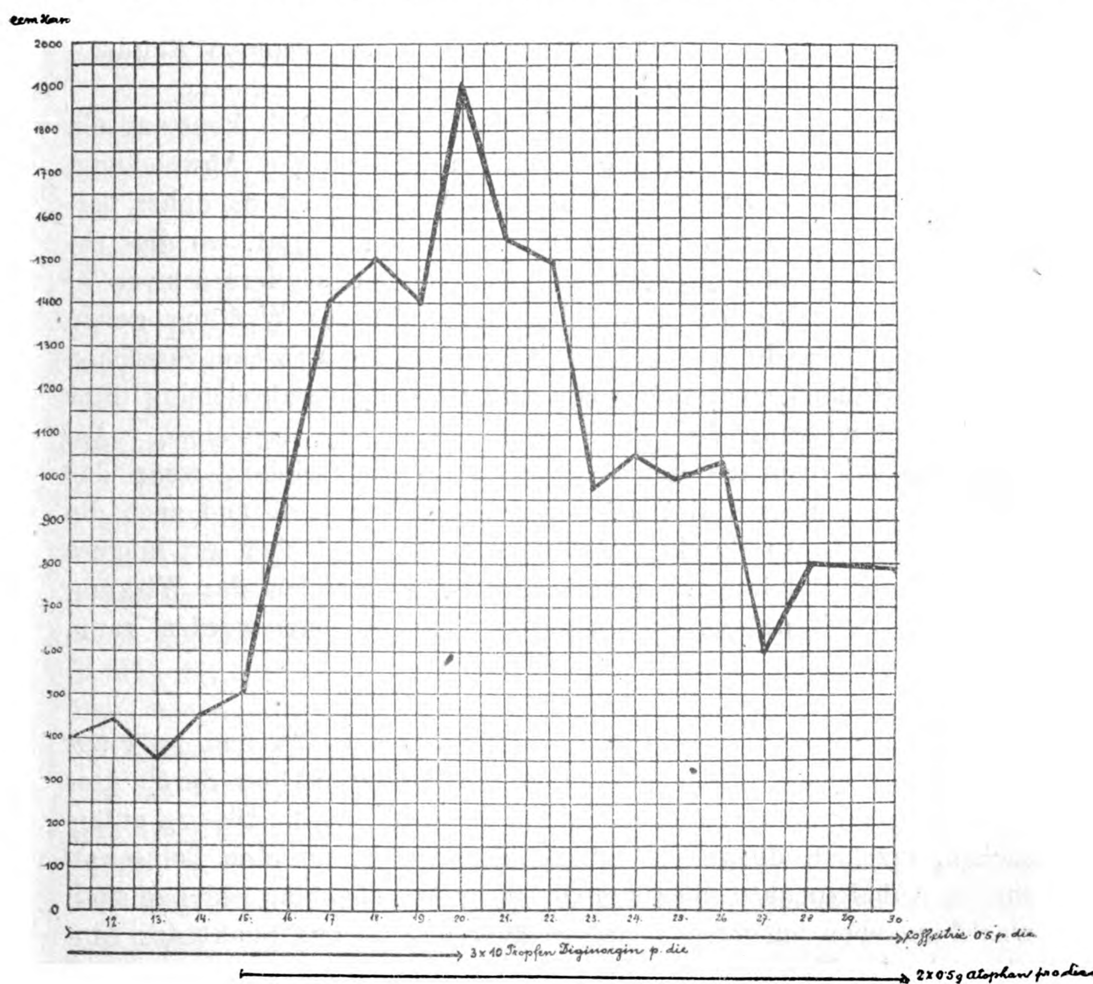
Datum	Therapie	Puls	Harn in ccm	Spezifisches Gewicht
26. V.	Kal. acet. 20:120 + 0,5 g Theobr.	72	600	1,022
27. V.	Kal. acet. 20:120 + 0,5 g Theobr. + 2 g Atophan	84	600	1,023
28. V.	Kal. acet. 20:120 + 0,5 g Theobr. + 2 g Atophan	76	700	1,022
29. V.	0,5 g Theobr. + 2 g Atophan	72	800	1,018
30. V.	0,5 » » + 2 » »	66	900	1,018
31. V.	2 g Atophan	80	800	1,023
1. VI.	—	48	850	1,018
2. VI.	—	64	600	1,021
3. VI.	—	72	550	1,023
4. VI.	Diginorgin 2 × XV. gtt.	72	600	1,024
5. VI.	Diginorgin 2 × XV. gtt. + 2 g Atophan	64	600	1,023
6. VI.	» 2 × » » + 2 » »	72	450	1,023
7. VI.	Diginorgin 2 × XV. gtt.	—	—	—
8. VI.	1 g Atophan	—	650	1,024
9. VI.	0,5 g Natr. bromat. + 2 g Atophan	60	500	1,024
10. VI.	0,5 » » » + 2 » »	46	600	1,023
11. VI.	0,5 » » » + 2 » »	56	550	1,018
12. VI.	0,5 » » » + 2 » »	66	600	1,020

Fällen, wo Digitalis die Harnausscheidung bessert (der Grund, warum dies hier nicht der Fall war, ist nicht bekannt, dürfte aber vielleicht darin gelegen sein, daß hier eben keine sonderlichen Stauungen vorlagen, die Oligurie folglich anderen Ursprungs gewesen sein dürfte), auch durch Atophan eine weitere Steigerung möglich sein wird.

Einen derartigen Fall zeigt die Kurve 8, die ich gleichfalls Herrn Prof. Přibram verdanke. Hier zeigte sich besonders deutlich die diuresesteigernde Wirkung des Atophans, unter dessen Einfluß die Harnmenge von 500 auf 1950 stieg. Nach Weglassen des Digitalispräparates Diginorgin fällt trotz Atophan + Coffein die Harnausscheidung, was entweder dadurch bedingt sein kann, daß hier nur Diginorgin imstande war, das Wasser der Niere zur Verfügung zu stellen, oder daß eben die Wasserdepots bereits erschöpft waren.

Die in den Tabellen wiedergegebenen Versuche zeigen fast durchwegs hinsichtlich der Beeinflussung der Harnausscheidung durch Atophan ein positives Resultat. Es muß aber erwähnt werden, daß dies nicht immer der Fall war. Insbesondere dann, wenn die Versuche oft hintereinander gemacht wurden, versagte das Atophan öfters hinsichtlich dieser Wirkung, und auch wenn zu große Atophandosen

genommen wurden, trat manchmal nicht nur keine Förderung, sondern gelegentlich sogar eine Hemmung der Ausscheidung ein. Auch sonstiger



Kurve 8.

Wechsel in den hier angegebenen Versuchsbedingungen hatte öfter ein Versagen der Wirkung zur Folge. Wir glauben auch hierin ein Moment sehen zu können, daß auf die Art der Atophanwirkung hinweist und das ebenfalls noch näher besprochen werden soll. Jedenfalls sei aber hier schon als der wahrscheinliche Grund dieser »Versager« angeführt, daß wir es nicht in der Hand haben, genau die Zeit des Eintrittes der Atophanwirkung zu bestimmen. Sie ist, wie wir es noch sehen werden, manchmal schon nach einer halben Stunde, manchmal erst nach 3—4 Stunden zu konstatieren. Wir sehen dies am besten aus der Wirkung des Atophans auf die Harnsäureausscheidung und besonders die diese begleitende Urattrübung des

entleerten Harns. Nach der Aufnahme einer einmaligen Atophandosis sehen wir manchmal schon nach einer halben Stunde den Harn trüb werden, manchmal tritt dieses Phänomen erst nach mehreren Stunden auf und bleibt oft — besonders nach längerem Atophangebrauch überhaupt — aus!

Die Wasserausscheidung setzt allerdings ziemlich konstant ein und erfährt in den einzelnen Versuchen nur geringe Abweichung. Zum Zustandekommen einer sichtlichen Wirkung ist es daher notwendig, daß die beiden Optima zusammenfallen. Dort, wo dies erreicht wird, ist auch die Wirkung sichtlich. Besonders schwer ist es, nach oraler Verabreichung den Zeitpunkt der Wirkung genau vorauszusagen, und darum sehen wir auch bei den Menschenversuchen sowie bei Kaninchenversuchen mit oraler Atophanverabreichung öfter die Atophanwirkung auf die Wasserausscheidung ausbleiben. Am sichersten ist demnach die Wirkung dann zu erzielen, wenn das Atophan in kleineren Dosen mehrmals gegeben wird und auch die Wasserversuche so durchgeführt werden, daß sie sich auf längere Zeit erstrecken können, so daß ein Zusammenfallen der Wirkung in einem Zeitpunkt als wahrscheinlich vorausgesetzt werden kann.

IV.

Die Analyse dieser Atophanwirkung bringt uns nun zu einer letzten Versuchsreihe, zur Frage, ob die Nierenfunktion durch Atophan auch gegenüber anderen Stoffen gesteigert wird. Dies zu untersuchen, erschien deswegen notwendig, weil ja für eine Reihe von Stoffen Anhaltspunkte über den Ort ihrer Ausscheidung gegeben sind, was dann eben auch die Annahme über den Angriffspunkt des Atophans in der Niere entsprechend unterstützen kann.

Der Ausgangspunkt aller pharmakologischen Untersuchungen des Atophans war die Entdeckung, daß dieses imstande ist, die Harnsäureausscheidung beim Menschen bedeutend zu steigern. Neben dieser besitzt das Atophan noch eine Reihe anderer Wirkungen, die uns aber hier zunächst nicht interessieren, weil sie nichts mit der renalen Wirkung zu tun haben.

Gegenstand der Diskussion war stets die harnsäureeliminierende Wirkung des Atophans hinsichtlich des renalen oder extrarenalen Angriffspunktes. Ich habe in einer früheren Untersuchung darauf hingewiesen (2), daß unter dem Einflusse von Atophan das ins Blut injizierte Fluoreszein schnell aus der Blutbahn in die Gewebe und in andere Körperflüssigkeiten (Kammerwasser) übertritt. Diese schnelle Blutentlastung hat zur Folge, daß der betreffende Stoff später im

Harn erscheint. Entgegengesetzt wirkt hier das Kalzium, welches den Übertritt des Farbstoffes aus der Blutbahn in die Gewebe verhindert, so daß der Stoff länger im Blute bleibt und dementsprechend auch früher im Harne erscheint.

Diese erwähnte Wirkung des Atophans mußte notwendigerweise dazu führen, daß die Niere mangels der notwendigen Zufuhr auch weniger von dem Stoffe ausscheiden konnte. Diese Atophanwirkung wäre also einer fördernden Nierenfunktion durch den Stoff entgegengesetzt oder zumindest von dieser unabhängig. Es wäre aber anderseits an die Möglichkeit zu denken, daß das Atophan gewissermaßen die Gefäße durchlässiger mache und daß dies entweder ventilartig nur für die Strömung aus dem Blute in die Gewebe erfolge oder daß auch umgekehrt der Weg aus den Geweben ins Blut »freier gemacht« werde.

Schließlich könnte noch ein Angriffspunkt des Stoffes in den Geweben selbst angenommen werden.

Um für alle diese Möglichkeiten in der Beziehung zu unseren erwähnten Versuchen Anhaltspunkte zu gewinnen, haben wir nun auch andere Stoffe hinsichtlich ihrer Ausscheidung unter Atophaneinfluß mit in den Bereich unserer Untersuchungen einbezogen, namentlich solche, über deren Ausscheidungsstellen wir bereits gewisse Kenntnisse besitzen.

So wird die Ausscheidung von Kochsalz und Zucker im Glomerulus im Filtrationswege angenommen und die Ausscheidung dieser Stoffe an der genannten Stelle steigt und fällt mit der Diurese. Für den Zucker kommt für den schließlichen Harnwert aber noch die Größe der Rückresorption in Betracht, die normalerweise eine vollständige ist, so daß überhaupt kein Zucker in den Harn gelangt.

Nach Volhards Anschauungen über die Harnbereitung kommt allerdings dem Glomerulus ebenso wie den Tubulusepithelien die gleiche Funktion insofern zu, als beide die gleichen Bestandteile ausscheiden, nur erfolgt die Ausscheidung hier und dort in verschiedenen Konzentrationen. Dabei sollen die Glomeruli die »auswählende Verdünnung«, die Tubuli die »auswählende Verdichtung« haben.

Es ist heute noch schwer, mangels neuer experimenteller Tatsachen in diese Grundfragen der Harnbereitung mehr Licht zu bringen. Wir müssen uns heute noch darauf beschränken, bei pharmakologischen Untersuchungen darauf zu achten, welche Stoffe hinsichtlich ihrer Ausscheidung elektiv beeinflußt werden, und dies müßten wir nach den bestehenden Anschauungen — wenn zunächst vielleicht nur schematisch doktrinär — beurteilen.

Bei unseren Untersuchungen haben wir bereits gesehen, daß die Ausscheidung des Zuckers wohl gelegentlich, keineswegs aber immer eine Steigerung erfährt. Weitere Untersuchungen dieser Art galten der Ausscheidung der Chloride unter dem Atophaneinfluß. Wie aus der Tabelle 22 hervorgeht, ist Atophan nicht imstande, die Chloridausscheidung elektiv zu beeinflussen, sondern wir sehen auch hier nur ein Parallelgehen derselben mit der Größe der Diurese. Auch

Tabelle 22.

Kaninchen, 1800 g Gewicht. Hafertier. Wasser ad libitum etwa 80 ccm pro die.

Datum	Harn in ccm	Cl in g	Anmerkung
8.—9. VIII.	31	0,029	—
9.—10. VIII.	45	—	—
10.—11. VIII.	40	0,031	—
11.—12. VIII.	54	0,043	0,8 g Atophannatrium subkutan
12.—13. VIII.	90	0,532	150 ccm = 0,85 g Cl intravenös
14.—15. VIII.	220	0,763	0,8 g Atophannatrium subkutan in 140 ccm = 0,85 g Cl intravenös

bei einem Nephritiker vermochte Atophan allein, ohne gleichzeitig verabreichtes Diuretikum, die Chloridausscheidung nicht fördernd zu beeinflussen (Tabelle 23).

Tabelle 23.

Patient S. Nephritis.

Datum	Harn in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweiß in ⁰/₀₀	Chlor in g	Anmerkung
5.—6. VIII.	1,400	1,011	2	13,61	—
6.—7. VIII.	1,500	1,010	2,3	13,84	—
7.—8. VIII.	1,100	1,011	3	10,30	5 × 0,5 g Atophan
8.—9. VIII.	1,100	1,011	nicht bestimmt	10,30	—

Bei den Untersuchungen über die Beeinflussung der Zuckerausscheidung durch Atophan beim Diabetiker (Tabelle 6) war gelegentlich beobachtet worden, daß an den Atophantagen die Legalsche Azetonprobe einen deutlich stärkeren Ausfall zeigte als vorher. Quantitative Azetonbestimmung (nach Messinger-Huppert) hatten nun tatsächlich ergeben, daß die Azetonausscheidung unabhängig von der Zuckermenge durch Atophan eine Steigerung im Harn erfahren kann. In den Versuchen an dem Diabetiker und in dem Selbstver-

such in Tabelle 24 zeigte sich die an sich geringe normale Azetonmenge unter dem Einfluß des Atophans vermehrt, während sie in zwei anderen Versuchen (Tabelle 7) unverändert blieb.

Tabelle 24.

Selbstversuch. Purinfrei.

Datum	Harn in ccm	Harnsäure in g	Azeton in g	Anmerkung
4. VIII.	1,170	0,389	0,010	—
5. VIII.	1,580	0,846	0,024	3 × 0,5 g Cl-Atophan
6. VIII.	940	0,398	0,011	—
7. VIII.	1,140	0,297	0,009	—
8. VIII.	1,950	0,329	0,013	—

In der Literatur findet sich die Angabe (E. Adler 9 und E. Bosch 10), daß im allgemeinen einer Purinvermehrung auch eine Aminosäurenvermehrung entspreche, und zwar dann, wenn die gemeinsame Ursache in einem vermehrten Eiweißzerfall bestehe (Adler). Stoffwechselversuche nach Injektionen von Autolysaten, die aus Tumoren hergestellt wurden, hatten ergeben, daß bei gleichzeitiger Injektion von Atophan die Aminosäurenausscheidung sowohl im Harn als auch im Stuhl gesteigert werde (Bosch).

Es war hier von allem Anfang an anzunehmen, daß es sich hier, wie vom Autor selbst betont wurde, um eine Stoffwechselwirkung handle und nicht um ein Ausscheidungsphänomen. Schon in früheren Untersuchungen (2) hatte sich ergeben, daß die Aminosäurenausscheidung durch Atophan allein keine Änderung erfahre. Trotzdem habe ich derartige Untersuchungen hier nochmals nach der Methode von Sörensen (ältere Methode) und Ammoniakstickstoffbestimmung nach A. Hahn und E. Kootz durchgeführt. Auch diesmal ergab sich in Übereinstimmung mit den früheren Untersuchungen, daß die Aminosäurenausscheidung beim Kaninchen und normalen Menschen keinerlei Anderung unter dem Einfluß von Atophan erfahre. Dies erscheint nach den erwähnten Feststellungen von E. Adler wichtig. Denn nach diesen ist jede mit vermehrter Harnsäurebildung einhergehende Harnsäureausscheidung im Harne auch von einer Aminosäurenvermehrung begleitet. Die Gegenüberstellung dieser Befunde zu den erwähnten Angaben spricht also ebenfalls in Übereinstimmung mit früheren Angaben dafür (1) daß die vermehrte Harnsäureausscheidung nach Atophan unabhängig vom Stoffwechsel erfolge.

Wie schon ausgeführt wurde, besteht die Annahme zu Recht, daß Zucker, Chlorid und Wasser vornehmlich durch die Glomeruli, durch Filtration, Harnsäure, durch Sekretion in den Tubulis zur Ausscheidung gelange. Daß eine vermehrte Zuckerausscheidung die Harnsäureausscheidung nicht beeinflußt, ist bekannt. Es war nun noch im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen die Harnsäureausscheidung bei renaler Phloridzinglykosurie zu untersuchen. Wie aus dem in Tabelle 25 wiedergegebenen Versuch hervorgeht, geht die Zuckerausscheidung bei renaler Glykosurie unabhängig von jeder Beeinflussung der Harnsäureausscheidung vor sich, was also wiederum in dem Sinne gedeutet werden kann, daß Zucker- und Harnsäureausscheidung an verschiedenen Stellen in der Niere erfolge.

Tabelle 25.

Patient A 17 a. Sektion 18. XII. Purinfrei ernährt.

Datum	Zeit	Harn in ccm	Zucker in g	Harnsäure in g	Anmerkung
20. XII.	$8^h 00'$—$12^h 00'$ a. m.	500	—	0,0706	—
	$12^h 00'$—$8^h 00'$ p. m.	450	—	0,0972	—
21. XII.	$8^h 00'$ p. m. bis $8^h 00'$ a. m.	350	—	0,1675	= pro die 0,3353 g $\overline{U}$
	$8^h 00'$—$12^h 00'$ a. m.	265	—	0,1058	—
	$12^h 00'$ mittags	—	—	—	Injektion subkut. 0,005 g Phloridzin = 1 ccm
	$12^h 00'$—$8^h 00'$ p. m.	435	4,62	0,1255	—
22. XII.	$8^h 00'$ p. m. bis $8^h 00'$ a. m.	332	Spur	0,0767	= pro die 0,3080 g $\overline{U}$

Fassen wir zunächst die Ergebnisse dieser Versuche über die Beeinflussung der Nierenfunktion unter dem Einfluß von Atophan zusammen, dann ergibt sich: Chlorid- und Zuckerausscheidung bleibt unter der Atophaneinwirkung zumeist ganz unbeeinflußt. Harnsäure- und Azetonausscheidung wird gesteigert. Wasserausscheidung bleibt normalerweise unbeeinflußt, wird aber unter bestimmten Bedingungen gesteigert. In diesem Falle ist die vermehrte Wasserausscheidung von einer vermehrten Chloridausscheidung und gelegentlich bei schon bestehender Glykosurie auch von vermehrter Zuckerausscheidung begleitet.

Nach den bestehenden Anschauungen würde somit anzunehmen sein, daß Atophan die sekretorische Funktion der Niere beeinflusse, die Filtrationsvorgänge aber unbeeinflußt läßt. Da aber auch Wasser

unter bestimmten Bedingungen vermehrt ausgeschieden wird, müßte auch dies in größerer Menge sezerniert werden, eine Annahme, die ja zunächst ohne weiteres möglich ist.

Nun sehen wir bei gewöhnlicher Diurese, daß mit dieser auch eine vermehrte Chloridausscheidung parallel geht. Da dies nun auch hier der Fall ist, müßte nach obiger Voraussetzung entweder auch Chlorid mitsezerniert werden, oder es müßte gleichzeitig durch das Atophan auch die Glomerulusfunktion beeinflußt werden, was, den Anschauungen Volhards über die Harnbereitung entsprechend, nichts Unwahrscheinliches enthielte. In diesem Falle wäre dann überhaupt unter dem Einfluß von Atophan die an und für sich in allen ihren Teilen qualitativ gleichartige, quantitativ verschiedene Nierenfunktion gesteigert.

Nun haben wir aber noch an die Möglichkeit der Beeinflussung nervöser Vorgänge durch Atophan zu denken. Wir kennen zwar eine spezifische, die Nierensekretion beeinflussende Niereninnervation nicht, doch muß auf Grund der anatomischen und gewisser physiologischer Verhältnisse eine solche als sehr wahrscheinlich angenommen werden. Erwähnt seien in diesem Zusammenhange die Versuche von Asher und Pearce (11), die eine sekretorische Funktion der Niere nachgewiesen zu haben glauben, insbesondere aber sind die Versuche von Rhode und Ph. Ellinger (12) und deren Fortsetzung durch Ph. Ellinger (13) in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen. Diese Untersuchungen haben ergeben, daß die Nierennerven die Sekretion von Wasser und festen Bestandteilen mittel- oder unmittelbar hemmen. Ebenso hemmt der Splanchnicus major, und als dritter Faktor wirkt dabei wahrscheinlich der Bauchsympathikus mit.

Diese Frage interessiert insbesondere im Zusammenhang mit der Diskussion über die Bedeutung des Nerveneinflusses auf die Harnsäureausscheidung und deren Beeinflussung durch Atophan.

Bekanntlich hat Abel (14) die Ursache der Atophanwirkung auf die Harnsäureausscheidung in einer lähmenden Wirkung des Atophans auf das sympathische Nervensystem (und dadurch bedingter vermehrter Tätigkeit der Verdauungsdrüsen) angesehen.

Ich habe gelegentlich der Besprechung der Pharmakologie des Atophans (1) darauf hingewiesen, daß wir tatsächlich in einer Reihe von Untersuchungen Eigenschaften des Atophans feststellen konnten, die auf eine Beeinflussung des sympathischen Nervensystems bezogen werden können, die aber nicht zur Erklärung aller Wirkungen des Atophans ausreichen können, und diese Schwierigkeit kommt auch bei den vorliegenden Untersuchungen wieder zum Ausdruck.

Wir dürfen insbesondere nicht übersehen, daß die Beeinflussung der Ausscheidung gewisser Stoffe durch die Nieren kein vollständiges Bild über deren Ausscheidung bilden kann, da fast alle Stoffe, deren Ausscheidung hier unter dem Einflusse von Atophan studiert wurde, auch auf anderem Wege als durch die Nieren den Organismus verlassen: so Harnsäure durch Niere und Schweiß, Wasser durch Niere, Lunge und Schweiß, Azeton durch Niere und Lunge.

Außerdem ist fast bei allen Stoffen neben einer Beeinflussung der Ausscheidung auch eine Beeinflussung ihrer Bildung als Folge einer Stoffwechselwirkung der untersuchten Stoffe denkbar, so daß die geänderte Ausscheidung auch als Folge vermehrter oder verminderter Bildung in Erscheinung treten könnte. Für die Harnsäurefrage wurden diese Möglichkeiten ja bereits in den früheren Untersuchungen berücksichtigt, und wir konnten für die vermehrte Ausscheidung mit Sicherheit jede Stoffwechselwirkung ausschließen, während anderseits gerade für die der vermehrten Ausscheidung folgende Hemmung der Ausscheidung auch eine verminderte Bildung im Purinstoffwechsel verantwortlich gemacht werden konnte.

Wenn wir also hier für alle diese untersuchten Stoffe nur die Ausscheidung durch die Nieren berücksichtigen, so sind wir uns dessen bewußt, daß uns dies kein Bild für die Gesamtausscheidung des betreffenden Stoffes geben kann, um so mehr als wir ja gerade beim Atophan nachgewiesen haben, daß dieses z. B. das Fluoreszein rascher aus der Blutbahn in die Gewebe übertreten läßt und so indirekt deren Ausscheidung beeinflußt. Ebenso könnte auch für andere Stoffe eine Beeinflussung an anderen Stellen der Ausscheidung einsetzen, so daß durch die Schaffung eines Gleichgewichtszustandes, ohne direkte Beeinflussung der Nierenfunktion, diese im Sinne einer Steigerung oder Herabsetzung nur indirekt beeinflußt werden könnte.

Daß ein solches wechselseitiges Verhalten verschiedener an der Ausscheidung beteiligter Stellen wahrscheinlich ist, haben wir schon aus den Zahlen über die normale Harnausscheidung in ihrem Abhängigkeitsverhältnis zur Wasseraufnahme deduziert, wobei allerdings vorwiegend daran gedacht wurde, daß die Beeinflussung der Nierenfunktion das Primäre, die Beeinflussung der Ausscheidung an anderen Stellen das Sekundäre darstelle; nur im Falle der Beeinflussung der Ausscheidung von Fluoreszein lagen die Verhältnisse umgekehrt.

Da wir in allen unseren angeführten Versuchen unter Einhaltung gleicher Bedingungen arbeiteten, können wir mit Rücksicht auf das »ceteris paribus« die Erfahrungen, die wir hinsichtlich des Einflusses

von Atophan auf die Ausscheidung der Harnsäure früher erworben hatten, auch hier für unsere Erklärungsversuche heranziehen.

Und da ist es von größter Bedeutung für uns, daß wir gerade für die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch Atophan vorwiegend das Vorhandensein renaler Faktoren verantwortlich machten; als solche kämen in Betracht: 1. direkte Beeinflussung sekretorischer Funktionen der Niere etwa in dem Sinne, wie Schröder die Coffeinwirkung auf die Diurese zuerst aufgefaßt hat, oder 2. die Beeinflussung der Ausscheidung als Folge einer Beeinflussung (Lähmung) des (sekretionshemmenden) sympathischen Nervensystems, was nach den zitierten Untersuchungen von Ellinger eben einer Lähmung von Hemmungen gleichkommen würde.

Wie in den früheren Untersuchungen über die Atophanwirkung ausgeführt wurde, haben wir tatsächlich eine Reihe von Anhaltspunkten dafür, daß Atophan die Sympathikusfunktion im negativen Sinne beeinflußt, und wir haben unterstützend dafür auch den Befund Faltas registriert, daß das universelle physiologische Reizmittel des Sympathikus, das Adrenalin, die Purinstoffausscheidung im entgegengesetzten Sinne zum Atophan fördernd beeinflusse.

Zur Unterstützung seiner Anschauung zog Abel die Wirkung des Kalziums heran, das dem Atophan in bezug auf Harnsäureausscheidung entgegengesetzt wirkt, wie Abel meint, vom gleichen Angriffspunkt aus. Nach unseren früheren Experimenten kamen wir zu der in der früheren Arbeit ausführlich dargelegten Schlußfolgerung, daß Atophan- und Kalziumsalze in verschiedener Richtung gleichartig pharmakologisch wirken, daß aber gerade in bezug auf den Purinhaushalt Kalziumsalze und Atophan einen Antagonismus eigener Art zeigen, und zwar derart, daß die ausscheidungsfördernde Wirkung auf die Harnsäure nur dem Atophan zukomme, eine einschränkende Wirkung auf die Bildung der Harnsäure aus ihren Vorstufen aber beiden, so daß sich daraus ein entgegengesetztes Verhalten beider in bezug auf die Beeinflussung der Ausscheidung ergab.

Nun wäre es aber nicht ausgeschlossen, daß neben dieser Stoffwechselwirkung auch eine Ausscheidungsbeeinflussung durch Kalziumsalze erfolge, wofür gewisse Anhaltspunkte aus einer Untersuchung Lubienetzkis (15) gewonnen werden können. Da alle diese Fragen auch in Beziehung zu unseren Untersuchungen in Diskussion gezogen werden müssen, habe ich von allem Anfang an gleichzeitig mit den Versuchen über die Beeinflussung der Ausscheidung durch Atophan solche Versuche unter dem Einfluß von Kalziumsalzen angeschlossen.

In erster Linie galten diese Untersuchungen dem Einfluß der Kalziumsalze auf die Wasserausscheidung überhaupt.

Von früheren Untersuchungen über den Einfluß der Kalziumsalze auf die Diurese seien die von C. Röse (16) und McCallum (17) erwähnt, die gegenüber anderen Untersuchern kein übereinstimmendes Resultat ergeben haben. So fanden die erstgenannten Autoren, daß die Natriumdiurese durch Kalziumsalze gehemmt wird, und sie sehen darin den Ausdruck des bekannten Ionenantagonismus Ca:Na. Demgegenüber wird von O. Porges und E. Přibram (18) behauptet, daß an der Herabsetzung der Diurese die Blutdruckverhältnisse schuldtragend seien, und daß erst so große Kalziumdosen, die eine Herabsetzung des Blutdrucks bedingen, als sekundäre Folge auch eine Hemmung der Wasserausscheidung mit sich bringen. Kleine Dosen allein steigern im Gegenteil die Diurese.

Wenn auf Grund der eigenen, zum Teil hier in den Tabellen wiedergegebenen Versuchen auch für die Annahme einer Diuresebeeinflussung durch Kalziumsalze als Folge einer Blutdrucksenkung keinerlei Anhaltspunkt gewonnen werden konnte, so sprechen doch anderseits alle diese Versuche dafür, daß der Einfluß des Kalziums auf die Nierentätigkeit kein einheitlicher ist. Es zeigt sich zunächst, daß unter Kalziumwirkung meist eine Verzögerung der Wasserausscheidung erfolgt, und daß nach Abklingen der Kalziumwirkung dann das retinierte Wasser eventuell auch überschießend ausgeschieden wird, eine Erscheinung, die im Einklang steht mit den Beobachtungen von Lubenetzki, daß Kalziumsalze auch die Ausscheidung von Harnsäure verschleppen können. Der anfänglichen Retention folgt dann die Ausscheidung der retinierten Mengen.

Wir sehen weiter, daß Kalziumsalze gelegentlich primär die Ausscheidung beschleunigen, wie es auch von Porges und Přibram beobachtet worden war, und dies legt die Vermutung nahe, daß hier Erregung und Lähmung bestimmter, die Sekretion beherrschender Elemente, für das Phänomen verantwortlich zu machen sein werden. Wie bereits erwähnt, sehen wir auch beim Atophan bisweilen primäre Hemmung der Ausscheidung, und wir deuteten dies auch derart, daß größere Dosen oder öfters hintereinander durchgeführte Versuche primär lähmend und damit hemmend auf die Ausscheidung wirken. Demgemäß würden sowohl dem Atophan als auch dem Kalzium erregende und lähmende Eigenschaften zukommen, was pharmakologisch für das Atophan schon nachgewiesen wurde (1) und auch für das Ca gilt; doch ist beim Atophan in den üblichen Dosen und Versuchsanordnungen die Förderung, beim Kalzium unter gleichen Bedingungen

die Hemmung die Regel und in diesem Sinne werden die beiden hier zu Antagonisten. Demgemäß hätten wir beim Kalzium dem Atophan gegenüber einen doppelten Antagonismus: durch gleichsinnige hemmende Beeinflussung des Stoffwechsels und außerdem durch hemmende Beeinflussung der Ausscheidung wird der die Ausscheidung fördernden Atophanwirkung entgegengewirkt.

Die Belege für diese Behauptungen geben die bereits hier wiedergegebenen Versuche.

Wie aus den Versuchen in den Tabellen 1, 2, 4, 11, 15 und 17 hervorgeht, hemmt wohl die Kalziumsalzzufuhr vorwiegend die Wasserausscheidung, gelegentlich auch die Glykosurie, doch bleibt diese anderseits unbeeinflußt. Insbesondere zeigt der Selbstversuch in Tabelle 17, daß Kalzium deutlich die Verteilung der Ausscheidung beeinflußt, und daß dann nach Abklingen der Kalziumwirkung das retinierte Wasser wieder zur Ausscheidung kommt.

V.

Wie können wir nun die bisher gewonnenen Erfahrungen zur Deutung dieser Wirkungen des Atophans bzw. des Kalziums verwerten?

Wir haben vor allem daran festzuhalten, daß nur jenes Wasser in vermehrter Menge ausgeschieden wird, das infolge anderer, und zwar extrarenaler Faktoren der Niere disponibel gemacht wird. Dies beweist weiter, daß die Wirkung der Diuretika an sich keine erschöpfende sein kann, d. h. daß nicht alles durch diese der Niere zugeführten Wasser ausgeschieden wird.

Wenn wir die beiden Möglichkeiten der Atophanwirkung: Beeinflussung aktiv sekretorischer Vorgänge oder Lähmung einer Hemmung gegeneinander abschätzen sollen, so hat zweifellos die letztgenannte Annahme eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich; denn eine direkte sekretorische Beeinflussung würde schon unter normalen Bedingungen die Ausscheidung steigern, wie es allenfalls für die Harnsäureausscheidung in Betracht gezogen werden könnte, nicht aber erst unter solchen Bedingungen, wie sie hier für die Wasserausscheidung als Voraussetzung der Wirkung gegeben sein müssen.

Unterstützt wird diese Annahme weiter durch die bereits erwähnten früheren Befunde, die eine Hemmung von Sympathikuswirkungen zweifellos ergeben hatten, was in Verbindung mit dem von Ellinger geführten Nachweis, daß der Sympathikus hemmende Wirkungen auf die Nierensekretion besitzt, von Bedeutung ist. Anderseits würde aber gerade dem Adrenalin gegenüber die Atophanwirkung

antagonistisch gegenüberstehen, während wir in unserem Ausgangsversuch gerade das Gegenteil gesehen haben.

Eine besondere Diskussion erfordert in diesem Sinne auch die Wirkung des Kalziums. Hinsichtlich der ausscheidungshemmenden Eigenschaft würde es sich somit als direkter Antagonist im Sinne Abels als ein sympathikuserregendes Mittel erweisen. Daß es in dieser Hinsicht nicht mit dem Adrenalin zu vergleichen ist, weder in qualitativer noch in quantitativer Beziehung, geht aus allen pharmakologischen Untersuchungen über das Kalzium hervor. Ob bei der fördernden Wirkung der Kalziumsalze auf das Herz und den Uterus und anderseits bei der hemmenden auf den Darm eine sympathikotrope Wirkung mitspielt, ist nach dieser Richtung hin noch nicht analysiert und wird auch mit Rücksicht auf bestehende muskuläre Wirkungen nach der gleichen Richtung in der Analyse auf gewisse Schwierigkeiten stoßen. Aber selbst in dem Falle, als hierbei tatsächlich sympathikotrope Wirkungen in Betracht kämen, könnte es sich beim Kalzium nur um derartige Wirkungen auf einzelne Organgebiete handeln, zu denen dann eben nach dem oben Gesagten auch noch die Niere hinzugerechnet werden müßte. Außerdem könnte hierfür nur eine periphere Wirkung in Betracht kommen, da wir ja schon früher zeigen konnten, daß die Kalziumsalze zentral ganz gleichartig mit dem Atophan hemmende Wirkungen auf das Sympathikusgebiet äußern. Ein universeller sympathikotroper Antagonismus von Kalzium und Atophan ist somit auch nach diesen Darlegungen nicht durchführbar, und wir wollen uns hier nur darauf beschränken, alle diese Tatsachen anzuführen. Eine bestimmte Erklärungsmöglichkeit dieser Atophanwirkung erscheint derzeit noch nicht möglich. Hinweisen möchte ich aber bei dieser Gelegenheit auf eine seinerzeit von mir mitgeteilte Beobachtung (19), daß auch Hypnotika im ersten Stadium ihrer Wirkung (besonders Paraldehyd) die Adrenalindiurese mächtig fördern, während diese bei ausgesprochener tiefer Schlafwirkung stark gehemmt wird. Einen inneren Zusammenhang der Atophanwirkung und der Anfangswirkung der Hypnotika anzunehmen, erscheint berechtigt, eine eindeutige Erklärung dieses Wirkungsmechanismus aber derzeit mit Sicherheit noch nicht möglich.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

I. Bei früheren Untersuchungen über den Einfluß von Atophan und Kalzium auf die Adrenalinglykosurie hatte sich gezeigt, daß Atophan imstande ist, die Diurese, welche die Adrenalinglykosurie begleitet, bedeutend zu steigern. Dies erscheint

deswegen auffallend, weil Atophan allein keine Steigerung der Diurese veranlaßt. Auch intravenös injizierte Zuckerlösung wird unter dem Einfluß von Atophan in größerem Maße ausgeschieden. Der Zucker selbst bzw. die Hyperglykämie ist an dem Zustandekommen des Phänomens nicht beteiligt, denn nach Injektion der gleichen Menge einer Kochsalzlösung läßt sich der gleiche Unterschied gegenüber dem mit Atophan vorbehandeltem Tiere zeigen.

Es scheint somit die Voraussetzung für diese Erscheinung dann gegeben zu sein, wenn der Niere durch das Blut größere Flüssigkeitsmengen zugeführt werden. Da aber Diuretika das gleiche bewirken, Atophan dagegen am normalen Tiere nicht wirkt, so scheint hier ein prinzipieller Unterschied im Angriffspunkt des Atophans gegenüber den übrigen Diureticis vorzuliegen.

Die Analyse dieser Erscheinung konnte stets nur nach Schaffung dieser Vorbedingung, d. h. bei vorher erzeugter Hydrämie bzw. nach vorheriger Verabreichung größerer Flüssigkeitsmengen vorgenommen werden.

II. Diese Voraussetzung machte es notwendig, vorerst die Ausscheidung von zugeführter Flüssigkeit zu studieren. Derartige Untersuchungen liegen zwar schon reichlich vor, doch wurden dabei meist nur bestimmte Gesichtspunkte berücksichtigt, meist nur das Verhältnis der Menge der Aufnahme zur Menge der Ausscheidung, oder gelegentlich auch der Einfluß der Konzentration. Auf derartigen Versuchen basierend, wurde geschlossen, »daß das mit der Nahrung oder in wasserreichen Speisen aufgenommene Wasser das Blut verdünne und in 6—7 Stunden ausgeschieden werde«. Danach müßte prinzipiell die Harnausscheidung direkt proportioniert sein der Menge der aufgenommenen Flüssigkeit.

Bei Berücksichtigung aller für derartige Versuche in Betracht kommenden Fragen ergab sich jedoch, daß die Harnmenge gleichzeitig abhängig ist

1. von der Menge und der Verteilung der Zufuhr auf die Tageszeit bzw. auf die Mahlzeiten,

2. von der quantitativen Zusammensetzung und

3. von der Art der Applikation der zugeführten Flüssigkeitsmenge.

Unter gleichzeitiger Berücksichtigung aller dieser Faktoren ergab sich gegenüber dem oben aufgestellten Satz, daß die Nierentätigkeit innerhalb bestimmter Grenzen von der zugeführten Flüssigkeitsmenge weitgehend unabhängig sein kann, und diese Grenzen sind durch die genannten drei Punkte gegeben.

Zu 1 (Menge und Verteilung). Wird eine bestimmte Wassermenge, z. B. 3750 ccm, in wenigen Stunden getrunken, dann erscheinen im 24stündigen Harn 3810 ccm, d. i. 104 %. Wird dieselbe Menge aber auf 16 Stunden verteilt aufgenommen, dann werden in 24 Stunden nur 2080 ccm, d. i. 55 %, im Harn ausgeschieden. Was dabei die Menge allein anlangt, so zeigt die Niere bis zu einer gewissen Grenze ein Gleichbleiben ihrer Funktion. Bei sehr geringer Wasserzufuhr scheidet sie wesentlich mehr aus als ihr zugeführt wird, bei vermehrter, aber gleichmäßig verteilter Zufuhr weniger, wobei sie im allgemeinen von ihrer Normalfunktion nur unwesentlich abweicht. Erst bei sehr großen Mengen, die eben dann zu einer Überlastung der Niere führen, wie dies im Wasserversuch der Fall ist, wird die Funktion gegenüber der Norm bedeutend gesteigert, ohne daß jedoch der Ausscheidungswert dem Zuführungswert entsprechen würde.

Es ist bekannt, und konnte auch hier im Experimente gezeigt werden, daß bei größerer Wasserzufuhr (entsprechende Temperatur und Arbeitsleistung vorausgesetzt) wohl die Schweißsekretion, nicht aber die Harnmenge gesteigert wird. Dies würde dafür sprechen, daß die Schweißdrüsen bei größerer Wasserzufuhr vikariierend zum Zwecke der Wassereliminierung eintreten können, während die Nieren zunächst in ihrer Funktion gleichbleiben. Wägungen bei gleicher Versuchsanordnung haben ergeben, daß das im Körper retinierte Wasser »Depots« zugeführt wird und daß unter normalen Bedingungen keine wesentliche Steigerung der extrarenalen Wasserabgabe erfolgt. Daß die Deponierung von Flüssigkeit in den Geweben zur Schaffung disponibler Wasserdepots tatsächlich erfolgt und dies für den Organismus von großer Bedeutung ist, geht auch daraus hervor, daß eben auch bei geringer Zufuhr von Flüssigkeit, ja sogar bei vollständiger Einstellung derselben die Niere zunächst ihre Arbeitsleistung nur in geringem Maße herabsetzt, parallel gehend mit der Verarmung dieser Wasserdepots der Gewebe. Umgekehrt sehen wir die Auffüllung dieser Depots geknüpft an die

2. Bedingung: die Zusammensetzung der zugeführten Flüssigkeit; denn wenn 1 l Leitungswasser (hypotonisch) getrunken wird, dann erscheint es fast vollständig in 6—7 Stunden im Harn. Wird dagegen 1 l Ringer- oder Kochsalzlösung getrunken, dann bleibt dieses zum großen Teile im Organismus retiniert. Für die Retention ist die Isotonie maßgebend. Isotonische

Flüssigkeit kann leicht Depotwasser werden, nicht aber hypo- oder hypertonische.

Schließlich ist

3. die Applikationsart der Flüssigkeit für Ausscheidung oder Deponierung bestimmend. Am schnellsten wird intravenös injizierte Flüssigkeit ausgeschieden. Mit der Applikation zusammengehend wird aber die Deponierung noch von der Kapazität der Gewebe bestimmt, denn es werden z. B. von 100 ccm intravenös dem Kaninchen injizierter Ringerlösung nur ein ganz geringer, von 150 ccm dagegen ein entsprechend großer Teil ausgeschieden. Immer aber bestimmen das Endresultat alle drei Faktoren zusammen, denn auch hypotonische Lösung wird nur in geringem Maße ausgeschieden, wenn sie während des Tages zwischen den Mahlzeiten getrunken wird, weil eben die Salze der Nahrung sie isotonisch machen können.

III. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von II. ergeben die Untersuchungen zur Analyse der geschilderten Atophanwirkung, daß das Depotwasser allein, auch wenn es in weit übernormaler Menge vorhanden ist (z. B. bei Ödemen), keine Basis für diese Wirkung abgeben kann. Atophan allein ist folglich weder für den normalen, noch für den ödematösen Organismus ein brauchbares Diuretikum, unter seinem Einfluß ist aber wohl die Niere imstande, das ihr zur Eliminierung bereitgestellte Wasserquantum in größerem Maße zur Ausscheidung zu bringen, als sie es an und für sich oder auch unter dem Einfluß der Diuretika vermag.

Dies scheint zu beweisen, daß die Diuretika immer zum mindesten eine extrarenale Komponente haben, während hier beim Atophan nur eine renale vorliegt. Weiter sprechen diese Ergebnisse dafür, daß die Diuretika allein keine maximale Leistung vollführen, da diese eben noch bedeutend gesteigert werden kann. Dies führt

IV. zu den Erklärungsversuchen dieses Phänomens. Es zeigt sich auf Grund der hier angeführten und früher schon mitgeteilten Versuche, daß Atophan unabhängig von der Diurese die Ausscheidung von Harnsäure und Azeton, parallel mit der Diurese die Ausscheidung der Chloride, eventuell des Zuckers, und unter den beschriebenen Bedingungen auch die Wasserauscheidung fördern kann.

Die Ursache dieser Wirkung kann gelegen sein in einer direkt fördernden Beeinflussung der sezernierenden Elemente oder in einer Lähmung nervöser Hemmungen (Sympathikuslähmung).

Schon bei früheren Versuchen hatte sich gezeigt, daß Narkotika im ersten Stadium ihrer Wirkung einen ähnlichen Effekt (Steigerung einer eingeleiteten Diurese) hervorrufen können, ohne selbst diuretisch zu wirken.

Die bekannten Tatsachen lassen eine Beseitigung von Hemmungen als Ursache dieser Wirkung möglich erscheinen, doch dürfte das vorhandene Tatsachenmaterial noch nicht ausreichen, um diese Fragen mit Bestimmtheit als gelöst zu betrachten.

Praktisch ergibt sich aus diesen Untersuchungen die Möglichkeit einer Unterstützung der Diuretika durch derartig durchgeführte Kombinationen.

Literatur.

1. Starkenstein, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 106, S. 140. — 2. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. — 3. Ginsberg, Ebenda 1912, Bd. 69. — 4. Else Aschenheim, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1919, Bd. 24. — 5. F. Brunn, Zentralbl. f. inn. Med. 1920, Bd. 41. — 6. E. Frey, Pflügers Arch. 1907, Bd. 120. — 7. T. Sollmann, Amer. J. of Phys. 1902, Bd. 8. — 8. F. Volhard, Die Nierenerkrankungen. Berlin 1918. — 9. E. Adler, Diss. Zürich 1915. — 10. E. Bosch, Diss. Zürich-Berlin 1919. — 11. Asher und Pearce, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 64, S. 83. — 12. E. Rhode und Ph. Ellinger, Ztrlbl. f. Physiol. 1913, Bd. 27. — 13. Ph. Ellinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 77. — 14. Abel, Ebenda 1914. — 15. Lubenetzki, Ebenda 1914, Bd. 68. — 16. C. Röse, Münch. med. Wschr. 1917. — 17. McCallum, J. of exp. med. Bd. 11, S. 118, Bd. 20, S. 149. — 18. O. Porges und E. Přibram, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 59. — 19. Starkenstein, Ztschr. f. exp. Path. u. Therapie 1911, Bd 10. — A. Hahn und E. Kootz. Bioch. Zeitschr. 1920, Bd. 105, S. 220. — Erich Meyer, Schriften der Wissenschaftl. Ges. in Straßburg 1918, Hft. 33. — R. Meyer-Bisch, Ztschr. f. ges. exp. Med. 1921, Bd. 24, S. 25. — W. Gros und O. Kestner, Zeitschr. f. Biolog. 1920, Bd. 70, S. 185. — W. Straub, Ebenda 1899, Bd. 58, S. 537. — R. Magnus, Ebenda 1900, Bd. 44, S. 68. — Wahlgreen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1909, Bd. 61, S. 97. — Padtberg, Ebenda. — Tobler, Ebenda 1910, Bd. 62, S. 431.

Berichtigung

zur Arbeit »Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. I.«

von

Otto Riesser

(Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, S. 342).

Auf S. 356 des 91. Bandes dieser Zeitschrift hat sich ein den Sinn völlig umkehrender Druckfehler eingeschlichen. Zeile 3—6 von oben muß lauten: »Es muß aber zweifellos nunmehr in Betracht gezogen werden, daß das Novokain bei direkter Einwirkung auf den vom zentralen Nervensystem völlig getrennten Muskel eine Erregungskontraktur aufzuheben vermag.«

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

Verhandlungen

der

Deutschen pharmakologischen Gesellschaft

Nr. 1.

(2. Tagung vom 29. September bis 1. Oktober 1921 in Freiburg i. B.)

A. Ellinger, Frankfurt a. M. (gemeinsam mit Dr. Neuschloss): Der Kolloidzustand der Körperflüssigkeiten und der Flüssigkeitsaustausch im Organismus.

Zur Ergänzung der Kontrolle früherer Versuche (Naturforscherversammlung in Nauheim) über die Beeinflussung der Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum wurde der Einfluß zahlreicher Pharmaka auf die Viskosität des Pferdeserums und von Gelatinelösungen (gemessen mit dem Ostwaldschen Viskosimeter) bestimmt. Es zeigten sich verschiedene Wirkungstypen: Steigende Herabsetzung der Viskosität mit steigenden Zusätzen und Umschlag der Wirkung derart, daß geringe Zusätze die Viskosität steigern, größere sie herabsetzen und bei einigen Substanzen noch größere wiederum steigern, wobei der erste oder der letzte Anstieg fehlen kann. Die bei dem letzten Typus beobachteten Maxima und Minima verschieben sich bei wechselnden. H-Ionenkonzentrationen. Der dritte Typus wurde am häufigsten beobachtet, nämlich bei den Diuretica Coffein, Theobromin, Theophyllin, Pyridinbetain, beim Strophantin, Adrenalin und Thyreoglandol. Verschiedene Hypophysenpräparate verschiedener Herkunft zeigten verschiedene Wirkungstypen. Histamin, Extrakte aus Thymus und Epiphyse wirkten in allen Konzentrationen viskositätssteigernd. Testiglandol und Ovoglandol waren ohne Einfluß, ebenso wie verschiedene pharmakologisch stark wirkende Alkaloide (Morphin, Atropin, Azetylcholin).

Die Wirkungen sind schon ausgeprägt in Konzentrationen, wie wir sie bei therapeutischen Dosen etwa annehmen können.

Die Beobachtungen werden für die Erklärung biologischer Vorgänge herangezogen. Da der Quellungsdruck der Eiweißkörper als wesentlicher Faktor für den Flüssigkeitsaustausch im Tierkörper sich erwiesen hat, ist anzunehmen, daß die Veränderungen des Quellungsdruckes sich ebenfalls dabei geltend machen. Es ist warscheinlich, daß Drüsenhormone auf diesem Wege den Flüssigkeitsaustausch beeinflussen.

Die gleichartige Einwirkung praktisch in Betracht kommender Konzentrationen der verschiedenen untersuchten Diuretica einerseits, diurese-

Na

hemmender Substanzen andererseits auf den Kolloidzustand der Serum-Eiweißkörper spricht für einen ursächlichen Zusammenhang der physikalisch-chemischen und biologischen Vorgänge.

Für die Entstehung von Ödemen kommt als neuer Gesichtspunkt das Auftreten von Substanzen, die den Quellungsdruck der Gewebeflüssigkeit erhöhen, in Betracht. Als Stoffe dieser Art wurden durch die Viskositätsmessung Cobragift, verschiedene Bakteriengifte und Anaphylatoxin erkannt.

Erich Meyer und Seyderhelm (Göttingen). Weitere Untersuchungen über Gefäßfüllung und Herzgröße.

Durch frühere Untersuchungen ist gezeigt worden, daß die Herzgröße in stärkerem Maße, als bisher bekannt war, von der Blutmenge bzw. Gefäßfüllung abhängt. Blutentziehung kann zu Herzverkleinerung führen; diese wird durch Einströmen von Gewebswasser ins Blut wieder ausgeglichen. Durch Experimente an Kaninchen, deren Herzgröße nach der röntgenologisch bestimmten Herzfläche vor der Blutentziehung festgestellt war, ließen sich zusammen mit der Untersuchung der Blutzusammensetzung und durch wiederholte Röntgenaufnahme die zeitlichen Verhältnisse des Einströmens ins Blut festlegen. Dieser Vorgang wird nun durch intravenöse Injektion von physiologischer NaCl- oder Ringerlösung nicht beschleunigt, wohl aber, wenn nach dem Vorgange von Bayliss und Kestner Gummi oder Gelatine der Infusionsflüssigkeit zugesetzt war. Die weitere Verfolgung dieser Tatsache ergab, daß das Wirksame hierbei weder in der Viskosität noch in dem Gehalt an Ca-Ionen liegen kann. Auch durch den Zusatz von hochmolekularen krystalloiden Stoffen wird ein längeres Verweilen der Flüssigkeit in der Blutbahn nicht erzielt. Ebenso wie Gummi- oder Gelatine-NaCl-Lösung wirkt das von Straub eingeführte Normosal. Injektionen hiervon verblieben in der Blutbahn, und es ließen sich hiermit ebenso wie mit Gelatine- oder Gummilösungen Zustände »seröser Plethora« mit Herzdilatation erzielen. Da dem Normosal ein höherer Ca-Gehalt nicht zukommt als der Ringerlösung und da auch seine Viskosität nur unerheblich höher ist, kann auch nach diesen Versuchen das Wirksame nicht im Ca-Gehalt noch in der Viskosität erblickt werden. Wurde Normosallösung der Dialyse unterworfen und der Dialysierrückstand, der eine klebrige Beschaffenheit besaß, einer physiologischen NaCl-Lösung zugesetzt, so blieb die infundierte Flüssigkeit in der Blutbahn. Hiervon ausgehend, wurde nach de Toni dargestellte kolloidale Calciumphosphatlösung geprüft. Sie führte zu stärkster Blutverdünnung und Herzdilatation.

Starkenstein (Prag): Über die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion.

Frühere Untersuchungen über den Einfluß von Atophan und Kalziumsalzen auf die Adrenalinglykosurie hatten unter anderem ergeben, daß die Diurese, welche die Adrenalinglykosurie begleitet, durch Atophan außerordentlich gesteigert wird. Dies erschien auffallend, da Atophan allein nicht diuretisch wirkt. Die Zuckerausscheidung selbst erwies sich nicht als für die Diuresesteigerung verantwortlich; denn es gelingt in gleicher

Weise, das Phänomen zu zeigen, wenn man in anderer Weise dem Organismus Flüssigkeit unter bestimmten Bedingungen in vermehrter Menge zuführt.

Die Analyse dieser Erscheinung erforderte zunächst Untersuchungen über die Ausscheidung der dem Organismus zugeführten Flüssigkeitsmengen. Es ergab sich, daß die Ausscheidung der zugeführten Flüssigkeit abhängig ist: 1. von der Menge und der Verteilung der Zufuhr, 2. von der qualitativen Zusammensetzung und 3. von der Art der Applikation der zugeführten Flüssigkeit.

Als Resultat der Untersuchung ergab sich, daß die Menge des Harns keineswegs der Menge des aufgenommenen Wassers proportioniert sein muß. Der Satz, daß das in Getränken oder wasserreichen Speisen zugeführte Wasser das Blut verdünne und im Laufe von 6—7 Stunden ausgeschieden werde, der sich auf dem sog. Wasserversuch stützt, hat nur bedingte Gültigkeit, je nach der Abhängigkeit von den oben angeführten 3 Punkten. So wird z. B. wohl 1 l Leitungswasser, das nüchtern getrunken wird, in 6—7 Stunden ausgeschieden, nicht aber 1 l Ringer- oder Kochsalzlösung. Die Untersuchungen lassen weiter den Satz aufstellen, daß die Nierentätigkeit innerhalb gewisser Grenzen von der zugeführten Wassermenge unabhängig ist; denn unter bestimmten Bedingungen wird die zugeführte Flüssigkeit »Depotwasser« der Gewebe, das die Niere andererseits bei verringerter Flüssigkeitsaufnahme zur Erhaltung einer gleichbleibenden Funktion heranzieht. Nur bei plötzlicher Überschwemmung des Organismus mit Wasser, wie es im Wasserversuch der Fall ist, wird die Nierenfunktion geändert, so daß dann in der Zeiteinheit vermehrte Tätigkeit einsetzt. Ob sonst zwischen Nierentätigkeit und sonstiger Wasserabgabe (Schweißsekretion und Respiration) ein vikariierender Gleichgewichtszustand besteht, wird noch durch die Wage zu entscheiden sein.

Isotonische Lösungen können leicht Depotwasser werden, nicht aber hypo- oder hypertonische, die rasch zur Ausscheidung gelangen. Auch subkutan injizierte isotonische Flüssigkeit bleibt länger Depotwasser als oral oder intravenös dem Organismus zugeführte.

Bei Berücksichtigung dieser Voraussetzungen ergab sich für die erwähnte Atophanwirkung, daß dieses zum Unterschied von anderen Diureticis durch renale, nicht aber durch extrarenale Faktoren wirke. Das Wasser der Gewebe selbst wird nicht beeinflußt; deshalb zeigt sich diese Wirkung auch nicht, wenn der Organismus wasserreicher ist, z. B. bei Ödemen; wohl aber können dadurch die Wirkungen anderer Diuretika, die das Wasser aus den Depots der Niere zuführen, weitgehend in ihrer Wirkung unterstützt werden.

Gleichzeitig wird durch Atophan die Ausscheidung von Harnsäure und Azeton gefördert, während die Chloride nur parallelgehend mit der Diurese vermehrt ausgeschieden werden.

Eine ähnliche, die eingeleitete Diurese beeinflussende Wirkung konnte auch bei narkotischen Stoffen im ersten Stadium ihrer Wirkung beobachtet werden.

Als Ursache dieser Wirkungen kann einerseits eine direkte Beeinflussung der sezernierenden Elemente, andererseits eine Lähmung hemmender Nerven (Sympathikuslähmung) angenommen werden. Diese Frage wird als unentschieden diskutiert.

A. Jodlbauer (München): Über Jodbildung aus Jodkalium im Lichte, ohne und mit Sensibilisatoren.

Eosin und andere fluoreszierende Stoffe wirken auf Jodkaliumlösungen im Lichte nur so lange als reine Katalysatoren, als keine Bleichung dieser Stoffe auftritt. Bei der Bleichung des Eosins bilden sich Säuren, vor allem CO_2, die ihrerseits die Jodbildung fördern, indem der Alkaleszenzgrad, bei dem kein J_2 mehr gebildet wird (10,26 p_H bei 6 % KJ), später erreicht wird. Es sei angefügt, daß durch mittelgroße Eosindosen, wie sie z. B. in der Eosingerste vorhanden sind, sich an Mäusen bei Fütterung per os auch bei intensiver Sonnenbelichtung keine toxischen Wirkungen erzielen lassen.

S. de Boer (Amsterdam): Herzflimmern, dessen Wesen, Ursache und Therapie.

Wenn man beim entbluteten Froschherzen sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums die Kammer durch einen Induktionsschlag reizt, kann Flimmern dieser Herzabteilung entstehen. Wiederholt man an derselben Stelle den gleich starken Reiz, aber später in der Ventrikelperiode, dann entsteht eine koordinierte Kammersystole. Das Wesen dieses Flimmerns wird uns klar durch eine Untersuchung, die ich 1916 beim mit Digitalis vergifteten Froschherzen ausführte. In einem gewissen Stadium der Vergiftung können dabei Ventrikelsystolen von besonderer Form entstehen. Anfangs kommt dabei ein Teil der Kammermuskulatur zur Kontraktion und mit einer verlängerten Latenzperiode der nächste Teil. So durchläuft die Erregung die Kammer in zwei oder mehr Etappen und entsteht eine fraktionierte Systole. Wenn man nun die Kammer des entbluteten Froschherzens sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums reizt, entsteht in einem Teil der Experimente ein kurzdauerndes Flimmern. Hierbei durchläuft ebenfalls die Erregung die Kammer in zwei oder drei Etappen. Wir haben hierbei also mit fraktionierten Extrasystolen zu tun.

Jetzt können wir auch das länger dauernde Flimmern begreifen. Bei diesem durchläuft die Erregung die Kammer ruckweise in Etappen. Ein Umlauf dauert also lange. Und sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums entsteht nach dem Reiz eine kleine Kontraktion mit einem kurzdauernden Refraktärstadium. Wenn nun nach einer lange dauernden Runde die Erregung zum Ausgangspunkt zurückgekommen ist, ist die Muskulatur dort wieder reizbar geworden und geht die Erregung zum zweiten Male rund und wieder ruckweise. So entsteht eine Aneinanderreihung von fraktionierten Systolen: das Flimmern. Dieser Theorie über das Wesen des Flimmerns, die von mir 1919 mitgeteilt wurde, hat ein Jahr später Th. Lewis sich angeschlossen.

Nicht nur nach einem direkten Reiz entsteht Kammerflimmern, sondern auch nach einem indirekten Reiz: von den Vorhöfen aus. Dies geschieht dann, wenn nach einer Vorhofsextrasystole die Erregung die Kammer sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums erreicht. Erreicht die Erregung die Kammer später, dann entsteht eine koordinierte Kammersystole.

Man kann das Kammerflimmern auch hervorrufen, wenn man den Sinus venosus eines Froschherzens bis ungefähr 38° C erwärmt. Dann

gehen die Impulse in beschleunigtem Tempo vom Sinus venosus aus und erreicht am Ende eine Erregung die Kammer sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums. Dann entsteht Kammerflimmern. So kann man sich auch vorstellen, daß beim Menschen nach einer körperlichen oder psychischen Anstrengung das Vorhofflimmern entsteht. Die Impulse gehen dann in beschleunigtem Tempo von Keith-Flackschen Knoten aus und plötzlich erreicht ein Impuls die Vorhöfe sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums und ruft Vorhofflimmern hervor. Man kann sich auch noch eine andere Entstehungsweise denken. Diese wird durch die nächste Abbildung erläutert. Hier entsteht nach der langen postundulatorischen Pause eine verbreiterte Kammersystole mit einem langdauernden Refraktärstadium. Danach erreicht der nächste Sinusimpuls die Kammer sogleich nach Ablauf des Refraktärstadiums und ruft Kammerflimmern hervor. Daher kann man sich auch vorstellen, daß beim Menschen Vorhofflimmern entstehen kann nach einer verlängerten Vorhofpause, z. B. nach einer Extrasystole. Die postkompensatorische Vorhofsystole ist dann verbreitert und wird von einem verlängerten Refraktärstadium begleitet. Der nächste Impuls kann dann Vorhofflimmern auslösen.

Das beste Heilmittel gegen Vorhofflimmern ist Chinin oder Chinidin. Die Wirkung dieser Mittel beruht auf einer Verlängerung des Refraktärstadiums. Dieses wird so sehr verlängert, daß die Erregung keine Runde mehr machen kann, weil die ganze Runde refraktär geworden ist. Chinin macht also den metabolen Zustand des Kammermuskels schlechter, und gerade das Flimmern kann zum Vorschein kommen, wenn der metabole Zustand des Kammermuskels verschlechtert ist. Chinin ist also ein therapeutisches Paradoxon. Das Flimmern hört also auf, wenn der metabole Zustand des Herzmuskels zu schlecht wird. Meines Erachtens wäre es vielleicht besser, Heilmittel zu suchen, die das Refraktärstadium verkürzen und dadurch das Flimmern beseitigen würden.

Oppenheimer (Freiburg): Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern.

Da mit unpolarisierbaren Elektroden (um die Extremitäten gewickelte, angefeuchtete Mullbinden, in die Zn-Blechstreifen eingebunden waren) bei kleinen unverletzten Tieren unbefriedigende elektrokardiographische Kurven erhalten wurden, benutzt Verfasser in Anlehnung an Rehns Vorgang Nadelelektroden. An feine Stecknadeln sind Lamettafäden angelötet, die die Elektroden mit dem Galvanometer verbinden. Die Nadeln werden an geeigneten Ableitungsstellen, meist den Extremitäten (Meerschweinchen: beide Vorderbeine; Maus, Ratte und Vögel: linkes Vorderbein bzw. Flügel und rechtes Hinterbein) unter die Haut gestochen. Die auf diese Weise erhaltenen Elektrokardiogramme sind typisch. Kleinere Verschiedenheiten der Bilder beim Meerschweinchen gegenüber den in der Literatur bekannten, sind wohl auf Unterschiede in der Ableitung zurückzuführen. (Von Ratte und Maus ist sonst in der Literatur kein Elektrokardiogramm bekannt.) Bei der Betrachtung der so am ganzen, fast unbeschädigten Tier erhaltenen Ausdrucksformen für die Herztätigkeit fallen die im Widerspruch zu den Ergebnissen am isolierten Organ stehenden hohen Pulszahlen besonders auf. Während Fröhlich und Pollack am isolierten Rattenherzen 90—120 Pulse als normal ansprechen, werden

am ganzen Tier durch Aufnahmen mittels des Saitengalvanometers 360 bis 520 (bei der Maus 500—780) Pulse gezählt. Noch höher sind die Pulszahlen bei Vögeln: Amsel 400, Sperling 640—910, Schwarzköpfchen 870 bis 890, Kohlmeise 870—890, Stieglitz 840—890, Buchfink 700—770, Bergfink 900—930. Zu ähnlichen Zahlen kam schon Buchanan bei Aufnahmen mit dem Kapillarelektrometer. Mechanische Registrierungen (Manometer, Blutwellenschreiber, wie sie Stübel bei seinen Blutdruckstudien verwandte und mit denen er bei Vögeln [Rabe, Möve usw.] zu wesentlich kleineren Zahlen kam) müssen bei diesen Pulsgeschwindigkeiten versagen. — Versuche, diese Pulszahlen im Sinne einer Steigerung zu beeinflussen, sind nicht geglückt. Auf Atropin, Adrenalin, Strophanthin, Nikotin, Ergotamin, Akonitin, trat niemals eine Steigerung auf, man mochte die Pharmaka in kleinen, großen, mittleren Dosen, allein oder kombiniert geben. Das Fehlen der Acceleranzwirkung auf Adrenalineinspritzung, auch nach vorangegangener Atropinisierung, das Ausbleiben des Effekts einer Vaguslähmung nach Atropin, wie wir das alles vom Säugetier her gewohnt sind, läßt die Möglichkeit offen, daß hier besondere Verhältnisse vorliegen. Daß die hohen Pulse auf eine abnorme Erregung des Tieres, etwa durch Aufspannen, Lage usw. zurückzuführen seien, daß eine an sich schon maximale Leistungsfähigkeit auf Grund anormaler Bedingungen vorliege, war unwahrscheinlich, da die Tiere stundenlang gleichmäßig ihre Pulszahlen beibehalten und auch in verschiedenen Versuchen an verschiedenen Tagen immer die gleiche Frequenz hatten. Auch Narkoseversuche — in tiefer Urethannarkose änderte sich die Herzfrequenz so gut wie gar nicht — sprachen dafür, daß bei der Methodik kein besonderer, unnatürliche Herzleistungen veranlassender Zustand vorliegt, sondern daß es sich bei diesen Pulszahlen wahrscheinlich um eine besondere Eigenschaft der kleinen Vögel handele. Ob die Innervationsverhältnisse bei diesen Tieren in der Tat anders liegen, sollen weitere Versuche lehren.

E. Laqueur (Amsterdam): Resorption in der Lunge (zum Teil nach Versuchen von J. van Went).

Die Ergebnisse über das quantitative Verhalten der Resorption nach intratrachealer Einspritzung von Aqua, hypo- und isoton. NaCl-Lösung, isoton. Glukoselösung an 43 Kaninchen werden, in Gruppen zusammengefaßt, an der Hand einer Tabelle kurz besprochen. Die Verweildauer in der Lunge wechselte von 9 Minuten bis zu 24 Stunden. 1. Während Wasser allein eingespritzt bis zu 86 % in 9 Minuten verschwindet, sind aus hypotonischer NaCl-Lösung nach der doppelten Zeit (17′) nur etwa der halbe Betrag (etwa 42 %) verschwunden, von dem injizierten Cl nur etwa $^1/_4$. Aus isotonischer NaCl-Lösung wird in derselben Zeit noch weniger resorbiert; nach 1 $^2/_3$ Stunde sind vom Wasser nur etwa 40 % im Durchschnitt (einzelne Tiere zeigen auch höhere Werte) und nur $^1/_3$ des Cl verschwunden. Nach 25 Stunden ist erst $^4/_5$ des Wassers und die Hauptmenge des Cl resorbiert. Bei isotonischer Glukoselösung tritt nach einer Viertelstunde keine Resorption von Wasser ein, sondern im Gegenteil eine Ausscheidung von solchen; dagegen wird Zucker resorbiert und dafür tritt die entsprechende Cl-Menge ein.

2. Die Versuche von Frl. van Went über Resorption von Kolloiden werden ebenfalls an der Hand von Tabellen mitgeteilt. a) Resorption von 15 ccm 10%iger Stärkelösung. Hiervon werden in der ersten Stunde im Durchschnitt etwa die Hälfte des Wassers und nur Spuren, durchschnittlich 6% der Stärke resorbiert; es kann also eine 20- und höherprozentige Stärkelösung entstehen. Auch hier tritt Cl annähernd bis zur gleichen Konzentration wie im Serum ein. Nach längerer Verweildauer wird die Wassermenge in der Lunge wieder größer. Erst nach 4 Stunden ist eine deutliche Stärkeresorption zu finden, nach 23 Stunden ist die Hauptmenge (etwa 84%) verschwunden, aber dann noch die Hälfte des ursprünglichen Wassers vorhanden (es hat sich wohl eine dem Serum ähnliche Salzlösung gebildet). Der Gehalt an Blut und löslichem Eiweiß wird auch bestimmt; letzterer ist höher als dem Eiweißgehalt im Blut entspricht. — b) Resorption von 15 ccm Serum (inaktivem Kaninchenserum). In der ersten Stunde werden wechselnde Mengen, nicht über $^1/_3$ des Eiweißes, des Wassers und des Cl resorbiert. Nach 25 Stunden ist die Hauptmenge (annähernd $^4/_5$ aller drei untersuchten Bestandteilen) verschwunden.

A. Grevenstuk und A. Sluyters (Amsterdam): Resorption von Sulfaten nach intratrachealer Injektion in der Lunge.

Im Anschluß an Versuche von Laqueur (s. vorstehendes Referat) wurden in die Lunge von Kaninchen Magnesium- und Natriumsulfatlösungen (etwa 15 ccm) intratracheal eingespritzt. Bei jedem Salz wurde mit hypo-, mit iso- und mit leicht hypertonischen Lösungen gearbeitet. Nach Tötung ($^1/_4$—1 Stunde nach der Injektion) wurde durch Wägung der Lunge die Aqua-Resorption bestimmt, ferner 1. die aus der Lunge austretende Flüssigkeit hinsichtlich $\triangle$, Blut-Eiweiß-Cl-Mg-Gehalt untersucht, weiter 2. der Lungenrest auf Cl und Mg, 3. gegebenenfalls auch die aus dem Maule ausgelaufene Flüssigkeit wie 1.

Hypotonische Lösungen werden bald isotonisch, hypertonische ebenso; isotonische Na_2SO_4-Lösungen werden leicht, isotonische $MgSO_4$-Lösungen werden etwas stärker hypertonisch. Stets läuft hierbei Cl in die Lunge ein; bei hypotonischen Mg-Einspritzungen bleibt die Flüssigkeitsmenge innerhalb einer Stunde etwa unverändert; bei den iso- und hypertonischen läuft immer viel Flüssigkeit in die Lunge ein. Besonderes Interesse verdient die Tatsache, daß, obwohl die Gesamthöhe der Resorption von $MgSO_4$ individuell verschieden, in jedem Fall $Mg^{\cdot\cdot}$ und SO_4'' gleichmäßig stark resorbiert werden. Bei den hypotonischen Na_2SO_4-Lösungen wird immer Flüssigkeit resorbiert; bei den isotonischen bleibt die Gesamtmenge meist in der ersten Stunde etwa gleich; bei den hypertonischen läuft erst Flüssigkeit in die Lunge ein, später, noch in der 1. Stunde, scheint es zur Resorption zu kommen. Beim Na_2SO_4 ist die eingelaufene Cl-Menge geringer als beim $MgSO_4$. Im ganzen überwiegt also beim $MgSO_4$ die Neigung zum Einlaufen von Flüssigkeit, beim Na_2SO_4 die zur Resorption.

Es wird durch Berechnung gezeigt, daß die eingelaufene Flüssigkeit nicht einfach transsudiertes Serum sein kann, denn der Chloreintritt ist im Vergleich zum Eiweißeintritt viel zu hoch. Etwa die Hälfte mit nahezu isotonischer Lösung behandelten Tiere starben spontan während des Ver-

suches, sowohl beim Na_2 als beim $MgSO_4$. Es wurde nachgegangen, wie weit die gefundenen Tatsachen zum Teil physikalisch-chemisch zu erklären sind.

Eine Versuchsreihe von Clark bei intraperitonealer isotonischer Na_2SO_4-Verabreichung wurde mit den eigenen Ergebnissen bei intratrachealer Verwendung verglichen. Schließlich wurde erwähnt, daß im Zusammenhang mit Versuchen zur Lungenblähung durch Flüssigkeit stets das Volumen der Lungen vor und nach Kollabieren bestimmt wurde. Dabei fiel auf, daß die Natriumlungen im allgemeinen schlechter zusammenfallen als die Magnesiumlungen, obwohl letztere mehr Flüssigkeit enthalten, so daß die kollabierte Natriumlunge durch ihren hohen Luftgehalt, blasse Farbe und Klebrigkeit leicht kenntlich ist.

R. Magnus (Utrecht): Zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe.

Nachdem die Physiologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe hinreichend aufgeklärt ist, wird eine Untersuchung der Giftwirkung auf diesen verwickelten Apparat möglich. Hiermit haben sich im Utrechter pharmakologischen Institut vor allem die Herren Versteegh und Jonkhoff beschäftigt. Dabei stellte sich eine sehr weitgehende Spezifität in dem Sinne heraus, daß jedes Gift die einzelnen Reflexgruppen in anderer Reihenfolge und Kombination beeinflußt, so daß sich sehr verschiedene Vergiftungsbilder ergaben. Einzelne Beispiele aus dem sehr großen Beobachtungsmaterial sind folgende:

1. Pikrotoxin: Kleine Dosen ($^1/_{20}$ mg/kg) steigern elektiv alle Labyrinthreflexe ohne sonstige Erscheinungen. Größere Dosen (2 mg/kg) verwandeln bei enthirnten Tieren die Streckstarre in Beugestarre. Bei den tonischen Hals- und Labyrinthreflexen antworten jetzt hauptsächlich die Beuger statt der Strecker.

2. Strychnin: Keine Aufhebung der reziproken Innervation antagonistischer Muskeln bei Auslösung der tonischen Hals- und Labyrinthreflexe nach Dosen, welche dieselbe bei anderen Reflexen aufheben. — Reflexumkehr an den Augenmuskeln bei den kalorischen Labyrinthreflexen. — Erhaltensein der kalorischen Augendeviation bei aufgehobenem Nystagmus (dasselbe nach Kampfer). — Kompensatorische Augenstellungen bis zuletzt erhalten, wenn alle anderen Reflexe aufgehoben sind (Gegensatz zu Pikrotoxin).

3. Oleum Chenopodii: Lähmung der Otolithenreflexe bei Erhaltensein der Bogengangsreflexe! — Aufhebung der Folgezustände einseitiger Labyrinthexstirpation.

4. Narkotika: Die Reflexe werden wieder in anderer Reihenfolge gelähmt. Zuerst Progressivreaktionen, dann Stellreflexe, dann tonische Hals- und Labyrinthreflexe auf die Körpermuskeln und Drehreaktionen.

Alkohol lähmt von den Stellreflexen zuerst elektiv die Halsstellreflexe, so daß das Zusammenarbeiten von Kopf und Körper gestört wird (Gang der Betrunkenen).

5. Neben diesen einfach beschreibenden Versuchen wurden für verschiedene Gifte genauere Analysen des Angriffspunktes vorgenommen, so

z. B. von de Kleijn und Versteegh bei der Wirkung des Nikotins auf Augenmuskeln, Augenmuskelkerne und vestibuläres Kerngebiet beim kalorischen Nystagmus.

Wataru Hirose (Berlin) als Gast: Wirkung von Selen und Tellur auf den Kreislauf.

Ausgehend von dem Unterschied zwischen der arsenigen Säure und Arsensäure hinsichtlich ihrer Giftigkeit wurden in Gemeinschaft mit Joachimoglu entsprechende Versuche mit telluriger und Tellursäure, seleniger und Selensäure angestellt. Mit Lösungen des Natriumsalzes dieser Säuren in Ringerlösung (p_H 7,2—7,4) wurden in Versuchen am ausgeschnittenen Froschherzen (Straubsche Kanüle) folgende Ergebnisse erhalten: Tellurit bewirkt bei einer Tellurkonzentration von 1:4000 nach etwa 1 Stunde Herzstillstand, während unter Tellurat das Herz noch bei einer Tellurkonzentration von 1:500 24 Stunden arbeitet und erst durch eine Tellurkonzentration von 1:100 innerhalb 1 Stunde still gestellt wird. Selen ruft in Form des Selenits bei einer Konzentration von 1:10000 innerhalb 1 Stunde Herzstillstand hervor, in Form des Selenats bei einer Konzentration von 1:200. Auch auf den Blutdruck bei Kaninchen wirkt die niedrigere Oxydationsstufe stärker ein als die höhere. Interessant ist die Beobachtung, daß das Froschherz diese Verbindungen zu reduzieren vermag, wie an der schwärzlichen Verfärbung der Muskulatur zu erkennen ist; am deutlichsten ausgeprägt ist diese Erscheinung beim Tellurit. Entsprechend den Befunden Joachimoglus beim Arsen, finden wir also auch bei Selen und Tellur eine höhere Giftigkeit der 4wertigen gegenüber den 6wertigen Verbindungen.

A. Bornstein (Hamburg): Über einige toxische Glykämien.

I. Pilokarpin, Physostigmin, Cholin, Azetylcholin rufen subkutan injiziert Glykämie hervor. Diese Glykämie wird durch Atropin antagonistisch beeinflußt.

II. Die Pilokarpinglykämie geht mit einem Schwund des Leber- und Muskelglykogens einher.

III. Die Pilokarpinglykämie beruht nicht auf Adrenalinmobilisierung, denn sie kommt auch bei epinephrektomierten Tieren zustande.

IV. Die genannten Glykämien sind der Adrenalinglykämie auch deswegen nicht wesensgleich, weil durch Pilokarpin die Adrenalinglykämie, durch Adrenalin die Pilokarpinglykämie gehemmt wird. Ebenso besteht ein Antagonismus Physostigmin-Adrenalin und Cholin-Adrenalin (»dissimilatorische Umkehr«).

V. Nach Respirationsversuchen besteht ein weiterer Unterschied darin, daß der durch Pilokarpin mobilisierte Zucker zum großen Teil sofort verbrannt wird, während der Adrenalinzucker längere Zeit unverbrannt im Blute kreist.

VI. Ähnlich wie bei den genannten Glykämien durch Parasympathikusgifte, schien bei einem Teil der untersuchten Diabetiker der Blutzucker durch Atropin herabgesetzt. Beim Pankreasdiabetes sinkt der Blutzucker nicht durch Atropin.

Wilhelm Wiechowski und **Hede Halphen** (Prag): Über Mutterkorn. (Vorläufige Mitteilung von W. Wiechowski.)

I.

Mutterkornauszüge bläuen das Folinsche Harnsäurereagens, ähnlich dem Adrenalin, stark. Mit Eisenchlorid entsteht keine Färbung. Polyphenole sind also als Ursache der Folinschen Reaktion auszuschließen. Welcher Stoff oder welche Stoffe sie bewirken, wurde noch nicht ermittelt. Wohl aber ist die Intensität weitgehend proportional der Wirksamkeit der betreffenden Extrakte auf den Meerschweinchenuterus gefunden worden. Alle Maßnahmen, welche die Reaktion eines Extraktes verminderten, schwächten auch im allgemeinen die Wirkung. Doch wurden Ausnahmen beobachtet. Das heißt, es scheinen gelegentlich bläuende, aber wirkungslose Stoffe in den Handelsextrakten zugegen zu sein oder die Wirkungsstoffe zwar hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, nicht aber ihrer Reduktionskraft geschädigt zu sein. Bisher gelang es immer, diese wirkungslosen reduzierenden Stoffe durch Behandeln mit Calciumoxyd und Methylalkohol auszuschalten, so daß eine befriedigende Übereinstimmung zwischen Wirkung und Farbintensität erzielt wurde, welche eine kolorimetrische Wertbestimmung von Sekalextrakten zuläßt. Die Intensität des Färbung wurde mit der durch eine 0,1 $^0/_0$ige Harnsäurelösung erzeugten verglichen und der Wert der verschiedenen Sekalepräparate in Milligramm Harnsäure pro 1 g Extrakt ausgedrückt.

II.

Da von den bisher im Mutterkorn aufgefundenen wirksamen Stoffen das Histamin gar nicht, Tyramin, Agmatin und Ergotoxin nur sehr schwach das Folinsche Reagens bläuen, muß angenommen werden, daß sie für die Mutterkornwirkung bedeutungslos sind. Das gleiche nehmen Stoll und Spiro an. Ob das von ihnen dargestellte Ergotamin das Folinsche Reagens bläut, konnte noch nicht festgestellt werden.

III.

Unter Leitung der erwähnten kolorimetrischen Wertbestimmung wurden die Eigenschaften der Aktivstoffe studiert, um zunächst zu einem möglichst gereinigten, alles Wirksame enthaltenden Extrakt zu gelangen. Die Ergebnisse wurden am ruhenden Meerschweinchenuterus kontrolliert. Es ergab sich, daß das Alter der Droge nicht die Bedeutung hat, die man ihm bisher zumaß. Eine Droge aus dem Jahre 1915 war im Jahre 1920 um sehr wenig schwächer als frisch geerntete.

Die aktiven Bestandteile sind gegen Säuren, selbst in der Siedehitze, weitgehend unempfindlich, verlieren dagegen durch Alkali an Wirksamkeit. Sie sind bei alkalischer und saurer Reaktion in Wasser löslich, werden dagegen zum größten Teil bei Anwesenheit der meisten Säuren durch Äthylalkohol gefällt.

In der Droge ist ein Ferment enthalten, welches bei Gegenwart von Toluol bei 37° eine kräftige CO_2-Entwicklung bewirkt. Die Fermentation steigert die Wirksamkeit der Extrakte. — An oder in der Droge kommen dem Bacillus subtilis ähnliche Bakterien vor, welche unter mächtiger Ver-

mehrung stürmische Gärung und Säuerung des in Wasser aufgeschlämmten Sekalepulvers hervorrufen. Unter vollständigem Verbrauch des vorhandenen Zuckers kommt die Gärung und Bakterienentwicklung in etwa 3—4 Tagen zum Stillstand. Die Gärung bewirkt eine weitere erhebliche Wirksamkeitssteigerung.

IV.

Der überlebende Meerschweinchenuterus ist nur in sehr beschränktem Maße zur Wertbestimmung von Sekalepräparaten verwendbar, auch der junger Tiere im Gewicht von 200—250 g, welche Trendelenburg empfiehlt. Für den ersten Sekalezusatz ist er sehr unempfindlich, so daß aus dem Ergebnis des ersten Zusatzes keine Schlüsse gezogen werden können. Nach drei bis höchstens vier weiteren Zusätzen nimmt, meist unter Erweckung der bisher ruhenden Automatie, die Empfindlichkeit plötzlich so stark zu, daß fast jede wirksame Dosis Maximalkontraktionen auslöst. Einmal wurde aber auch eine Empfindlichkeitsabnahme beobachtet. — Derart ist eine Wertbestimmung am Uterus kaum durchführbar. Es ist meist der Vergleich von nur zwei Lösungen möglich. Ob das Verfahren von Kochmann, welches durch Minderung der [Ca] in der Badflüssigkeit die Automatie unterdrückt, oder ein ähnliches brauchbar ist, ist vorläufig noch nicht entschieden. Die Empfindlichkeit des Meerschweinchenuterus insbesondere gegen K-, aber auch gegem NH_4-Ionen, welche in Sekalepräparaten oft reichlich vorhanden sind, kann die Wirksamkeit der Aktivbestandteile so verändern, daß die der Extrakte am Meerschweinchenuterus nicht dem therapeutischen Wert entspricht. Außerdem wäre vorläufig nur ein Vergleich der Wirksamkeit des Untersuchungsmaterials mit der eines Sekale-Standardpräparates möglich, da wegen der Besonderheit der Sekalewirkung der Vergleich mit einem andern, den Uterus erregenden Stoff, z. B. Histamin, nicht zulässig ist. — So ist eine absolute Zahlen liefernde Wertbestimmung am Meerschweinchenuterus derzeit kaum durchführbar.

J. W. Le Heux, Utrecht: Experimentelle Therapie der Magendarmlähmung. (Nach Versuchen von M. v. Kühlewein und K. Arai.)

Früher wurde gezeigt, daß im überlebenden Dünndarm Cholin in solchen Mengen in freiem diffusibelen Zustand vorkommt, daß es erregend auf den Auerbachschen Plexus wirken und hierdurch beim Entstehen der normalen Magendarmbewegungen eine wichtige Rolle spielen muß.

Ferner konnte die scheinbar regellose Wirkung des Atropins auf den Darm auf dessen wechselnden Cholingehalt zurückgeführt und die Erregung, welche die Salze verschiedener organischer Säuren am Darme besitzen, mit Wahrscheinlichkeit durch die Bildung der zugehörigen Cholinester erklärt werden.

In den hier mitgeteilten Versuchen wurde der Einfluß intravenöser Cholineinspritzungen auf die normalen Magendarmbewegungen intakter, mit Röntgenstrahlen durchleuchteter Katzen untersucht und außerdem die therapeutische Wirkung des Cholins bei Magendarmlähmungen, welche durch Chloroformnarkose, Massieren des Magens, Dünn- und Dickdarms und durch Peritonitis hervorgerufen wurden.

Intravenöse Einspritzung von 4—10 mg Cholin HCl, welche von Katzen sehr gut vertragen wird, bewirkt am Magen eine beträchtliche Verstärkung der Antrumperistaltik, beschleunigten Übertritt in den Dünndarm, Erregung der Dünndarmbewegungen und vorzeitige Füllung des proximalen Kolons. Trotzdem am Dickdarm keine besonderen starken Bewegungen sichtbar werden, ist die Passage durch das proximale Kolon beschleunigt. Spastische Zustände treten nicht auf; die Magendarmbewegungen behalten ihren normalen Charakter.

In den Versuchen von M. v. Kühlewein wurden Katzen 2 Stunden lang in tiefer Chloroformnarkose gehalten. In den ersten Stunden danach ist der Magen vollständig schlaff und bewegungslos; später tritt schwache Antrumperistaltik auf. Am Abend ist aber noch Magenfüllung sichtbar. Die Dünndarmbewegungen sind stark verlangsamt, daher erfolgt die Füllung des proximalen Kolons sehr viel später als normal. Der schädigende Einfluß der Narkose bleibt über 20 Stunden sichtbar; die Kotentleerung bleibt aus.

Wird am Ende der Narkose 10 mg Cholinchlorid eingespritzt, so sieht man alsbald Antrumperistaltik auftreten; die Magenentleerung erfolgt in fast normaler Zeit, die Dünndarmbewegungen werden deutlich erregt und der gesamte Inhalt wird nur weniger langsam in den Dickdarm befördert als in der Norm. Bis zum folgenden Morgen erfolgt Stuhlgang und die Tiere fressen wenige Stunden nach der Narkose wieder.

In den Versuchen von Arai beeinträchtigte Eventrieren und Massage von Magen und Dünndarm die Bewegungen des Verdauungskanals nach Schluß der Bauchhöhle beträchtlich. Der Magen bleibt den ganzen Tag gefüllt, und die Passage durch den Dünndarm ist so stark verlangsamt, daß bis am Abend noch keine Schatten im Dickdarm auftreten.

Nach Einspritzung von 10 mg Cholinchlorid werden kräftige Magenbewegungen ausgelöst. Füllung und Bewegungen des Dünndarmes erfolgen nahezu normal; die Zeit der Magenentleerung, der Dickdarmfüllung und der Kotentleerung ist nahezu dieselbe, wie bei nichtoperierten Tieren.

Baryumklystiere, welche nach Eventrieren und Massage des Dickdarms stundenlang unverändert liegen bleiben, wurden nach Einspritzung von 15 mg Cholinchlorid nach wenigen Stunden ausgestoßen. Im ganzen Dickdarm wurden Kontraktionen und im proximalen Kolon Antiperistaltik sichtbar.

Arai erzeugte ferner durch Einspritzung Lugolscher Lösung Peritonitis. Hierdurch werden die Bewegungen von Magen und Dünndarm beträchtlich verlangsamt, die Passage durch das proximale Kolon beschleunigt. Einspritzung von 10 mg Cholinchlorid pro Kilogramm hatte in dieser Versuchsreihe eine vollständige Beseitigung der Funktionsstörung zur Folge.

Die tödliche Dosis für Cholin-HCl ist nach Arai bei vorsichtiger intravenöser Einspritzung 35 mg pro Kilogramm; 30 mg bewirkt reversibeln Atemstillstand. Beim langsamen intravenösen Einlauf wird 150—200 mg pro Kilogramm ohne Schaden vertragen. Die Cholindosen, welche die beschriebenen Magendarmlähmungen aufheben, betragen $1/3$ bis höchstens $1/2$ der reversibeln Atemstillstand hervorrufenden Mengen.

Enzytol (Cholinborat) ist, bezogen auf gleichem Cholingehalt, nicht ungiftiger als Cholin-HCl.

J. Schüller (Leipzig): Über den Antagonismus der Lokalanästhetika gegenüber dem Veratrineffekt am Muskel.

Ausgehend von der Tatsache, daß tonische Muskelerregungen der verschiedensten Genese durch Lokalanästhetika antagonistisch beeinflußt werden, ohne gleichzeitige Schwächung der motorischen Innervation, war Analoges auch beim veratrinisierten Muskel zu erwarten, wenn man der eigentlichen Veratrinverkürzung eine tonische Komponente supponierte. Von diesem Gesichtspunkt aus wurden Kokain, Novokain, Eukain, Stovain, Alypin, Anästhesin und Orthoform geprüft und alle mehr oder weniger wirksam gefunden; und zwar so, daß nicht nur, wie bei der zweigipfligen Veratrinkurve, die der Initialzuckung folgende, eigentliche Veratrinverkürzung verschwindet, sondern auch die vergrößerte Initialzuckung selbst zu fast normaler Größe zurückgeführt wird. Bemerkenswert ist die prompte Wirksamkeit des Anästhesins, daß trotz seiner geringen Wasserlöslichkeit von 0,08% (Impens) selbst in $^1/_{10}$ gesättigter Lösung auch hochgradigen Veratrineffekt aufzuheben vermag, bzw. durch vorherige Anwendung verhindert. Dieser Antagonismus ist durch Spülung reversibel. Die motorischen Nerven sind an dem ganzen hier in Rede stehenden Phänomen nicht wesentlich beteiligt, da der Effekt derselbe bleibt, sowohl bei Reizung vom Nerven aus als am kuraresierten Muskel. Näheres über den Angriffspunkt zu sagen, ist zurzeit nicht möglich. Hinsichtlich der Wirkungsart der Lokalanästhetika gegenüber dem Veratrineffekt ist unter anderm an einen Verdrängungsmechanismus zu denken.

J. Schüller (Leipzig): Über den Antagonismus einiger Lokalanästhetika gegenüber der Coffeinstarre des Muskels.

Der vorstehend beschriebene Antagonismus gab Anlaß, in analoger Weise solche Tonussteigerungen antagonistisch zu beeinflussen, die mit mikroskopischen Destruktionserscheinungen einhergehen können, wie z. B. durch Coffein. Dabei zeigte sich, daß durch Lokalanästhetika die voll entwickelte Coffeinstarre nicht gelöst wird; daß dagegen Vorbehandlung des Muskels mit Novokain, Anästhesin, weniger mit Kokain (nicht durch Alkohol, Äther) nachträglich zugesetztes Coffein je nach den angewandten Konzentrationsverhältnissen mehr weniger vollkommen unwirksam macht. So ist z. B. ein Temporarienschenkel, 15 Minuten mit Novokain 1:1000 bis 1 : 500 vorbehandelt, auf nachträglichen Zusatz von Coffein 1:1000 selbst nach 2 Stunden noch vollkommen schlaff und frei beweglich, während ein Kontrollschenkel mit gleich konzentrierter Coffeinlösung ohne Novokainzusatz nach wenigen Minuten erstarrt. Dabei bleibt die Zuckungsfähigkeit des Muskels auf Induktionsschlag durch diese Novokain-Coffeinbehandlung im wesentlichen unverändert. Dementsprechend können durch Novokain, Anästhesin auch die mikroskopischen Destruktionserscheinungen infolge Coffein mehr weniger verhindert werden. Hierzu eignen sich weniger gut isolierte, durch Präparation geschädigte Muskelfasern, als die intakten Fasern des intakten, ganzen Brusthautmuskels. Zur Erklärung dieser »Schutzwirkung« käme unter anderm eine gegenüber dem Coffein bevorzugte Adsorption der Lokalanästhetika am reizbaren Zellsubstrat in Betracht, so daß hiermit das nachträglich zugefügte Coffein überhaupt nicht in Reaktion treten kann.

K. Fromherz (Höchst a. M.): Über die Wirkung verschiedener Gruppen von Lokalanästhetika im Lichte verschiedener Untersuchungsmethoden.

Größere Reihen von Präparaten mit lokalanästhesierender Wirkung wurden an der Cornea des Kaninchens, an der Pfote von Rana temporaria, am Ischiadikus des Kaninchens und am Froschischiadikus geprüft. Die absoluten Ergebnisse aller Methoden wechseln mit dem Zustand des Tiermaterials, bei Fröschen besonders mit der Jahreszeit. Es können deshalb nur Vergleichswerte gewonnen werden, die am sichersten an beiden Seiten desselben Tieres zu erhalten sind. Die beiden an sensiblen Nervenenden ausgeführten Methoden liefern der Größenordnung nach gleiche, bei verschiedenen Präparaten parallele Ergebnisse, ebenso die beiden am Nervenstamm ausgeführten. Dagegen liefern die Versuche am Nervenstamm Ergebnisse, die von den am Nervende gewonnenen grundsätzlich verschieden sind. Auch die Reihe, in die sich die Anästhetika bezüglich ihrer Wirkung am Nervenstamm anordnen, ist völlig verschieden von der Anordnung nach der Wirkung am Nervenende. So besitzen die gemischten Kohlensäureester des D.R.P. 287805 gute Nervenstammwirkung gegenüber einer 500fach schwächeren Nervenendwirkung, während die Hydrokupreinderivate Eukupin und Vuzin, sowie einige Phenylurethanderivate des D.R.P. 272529 an beiden Stellen gleich wirken. Dazwischen bestehen die verschiedensten Abstufungen. Die gefundenen Unterschiede sind, ohne eine undefinierbare Organspezivität anzunehmen, allein durch physikalische und chemische Eigenschaften der Anästhetika erklärbar: Leicht in unwirksame Komponenten spaltbare oder leicht diffundierbare Präparate kommen an der Schleimhaut nicht zur Wirkung, können aber durch die Applikationstechnik den Nervenstamm gut anästhesieren. Solche Präparate sind auch pharmakologisch nicht nur technisch Leitungsanästhetika. Stabilere und schwerer diffundierbare Präparate eignen sich auch zur Schleimhautanästhesie. Hier, nicht in der Stärke der Wirksamkeit, liegt auch der wesentliche Unterschied zwischen Novokain und Kokain, der auch die praktische Verwendung des ersteren als Leitungsanästhetikum, des letzteren als Oberflächenanästhetikum erklärt.

Professor Asher (Bern): Nachweis des unermüdbaren Anteils der quergestreiften Muskulatur.

Viel diskutierte neuere Probleme der Muskeltätigkeit ließen es erwünscht erscheinen, die Lehre von der Ermüdung des Muskels, die scheinbar zum Abschluß gebracht worden war, zum Gegenstand der Untersuchung zu machen. Zu diesem Zwecke wurde eine Methode ausgearbeitet, deren Hauptbestreben darauf gerichtet war, am möglich unversehrten Säugetier und unter physiologischen Bedingungen zu arbeiten. Das Verfahren gestaltete sich folgendermaßen: Der Nervus Ischiadicus der einen Seite wurde an der Stelle des Beckenaustrittes durch Novokain lokal anästhesiert. Eine große indifferente Elektrode kam auf die Rückengegend, eine feine Nadel wurde in der Gegend des Kniegelenks dicht neben dem Nerven eingestochen. Der Fuß wurde von einer Schleife gefaßt, welche vermittels Fadenübertragung die Kontraktionen der Streckmuskulatur des Unterschenkels auf einen isotonischen bzw. auf einen isometrischen Hebel übertrug. Die Reizung geschah mit tetanischen Reizen. Es wurde ein be-

sonders konstruierter Apparat verwandt, mit dessen Hilfe Reizzahl und Reizdauer variiert werden konnten. Im Gegensatz zu den älteren klassischen Arbeiten über Muskelermüdung wurde der Muskel dauernd zu tetanischen Kontraktionen veranlaßt, die auch insofern den natürlichen ähnlich gemacht wurden als die Reizfrequenz 50 in der Sekunde betrug.

Es ergab sich mit Hilfe dieser Methode, daß der Muskel stundenlang Tetanie ausführen konnte, selbst wenn die Tetanie jede zweite, ja sogar wenn sie jede Sekunde ausgelöst wurde. Selbst nach sechsstündiger Dauer wurden noch gleichmäßig hohe Kontraktionen registriert. An die älteren Erfahrungen über Muskelermüdung erinnerten nur die Anfangserscheinungen. Die allerersten Kontraktionen waren sehr hoch und fielen zunächst ziemlich rasch ab. War ein bestimmter Abfall erreicht, so blieb die Kontraktionshöhe andauernd die gleiche. Die Anfangsermüdung zeigte sich in bekannter Weise von der Reizfrequenz abhängig. Wurde eine Pause eingeschoben, so kam es beim Wiederbeginn der Kontraktionen zum Neuauftreten der anfänglichen Ermüdungserscheinungen. Die Anfangsermüdung ist ausgesprochener bei der isotonischen Kontraktion, bei der isometrischen tritt sie sehr in den Hintergrund. Das Bild wird durchaus davon beherrscht, daß dauernd 40—70% der anfänglichen Kontraktionshöhe erhalten bleiben. Durch diese Befunde ist ein praktisch gesprochen unermüdbarer Anteil in der quergestreiften willkürlichen Muskulatur des Säugetiers nachgewiesen. Dabei handelt es sich um Kontraktionen streng physiologischer Art.

Die bisher mitgeteilten Versuche sind unter Mitwirkung von Herrn cand. med. Holliger entstanden. Hieran schlossen sich die von Herrn cand. med. Schmid angestellten Versuche, der mit der Aufgabe betraut wurde, den etwaigen Einfluß sympathischer Innervation auf die unermüdbaren Anteile der Muskulatur zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde beim Kaninchen auf der einen Seite mit Hilfe einer hierfür ausgearbeiteten Methodik der gesamte Beckensympathikus exstirpiert. Mehrere Tage, bzw. auch mehrere Wochen nach der Exstirpation wurde unter Anwendung der vorhin geschilderten Methodik die Kontraktionstätigkeit der Muskulatur auf der operierten und nicht operierten Seite untersucht. Es zeigte sich, daß die Entfernung des Sympathikus an den Erscheinungen der Unermüdbarkeit nichts änderte. Das Ergebnis dieser Untersuchungen macht es unwahrscheinlich, daß, falls es überhaupt eine sympathische Innervation der Extremitätenmuskulatur gibt, diese so weit ihre Befähigung zu dauernden tetanischen Kontraktionen in Betracht kommt, unter dem Einflusse des Sympathikus stehe.

Die geschilderten Untersuchungen beweisen sowohl eine relative Unermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur wie auch der motorischen Nervenendorgane. Sinkt die Bedeutung der genannten Teile für die Ermüdung, so steigt dafür diejenige des Zentralnervensystems.

Riesser (Frankfurt a. M.): Über den Mechanismus einiger durch Gifte erzeugter Kontrakturformen.

Mit Hilfe der von Embden neuerdings angegebenen Methoden wurde der chemische und physikalisch-chemische Mechanismus der Coffein- und Veratrinkontraktur untersucht. Die Coffeinkontraktur geht mit einer er-

heblichen Abnahme der Laktacidogenphosphorsäure und einer entsprechenden Zunahme der anorganischen Phosphorsäure einher. Zugleich ist der Restitutionsvorgang gehemmt. Es kommt daher zu einer Säureanhäufung und zur Säurekontraktur.

Veratrin in jeder Konzentration ist ohne Wirkung auf den Laktacidogenstoffwechsel. Dagegen hemmt es in sehr charakteristischer Weise die Phosphorsäureausscheidung in allen Fällen, wo die typische Veratrinkurve auf einmaligen Reiz auftritt. Diese beruht also auf einer durch das Veratrin bedingten Herabsetzung der Durchlässigkeit der Grenzschichten. Alle Bedingungen, welche die typische Kurve zum Verschwinden bringen, führen gleichzeitig auch zu erneuter Zunahme der Phosphorsäureausscheidung.

Gegenüber dieser Gruppe von Kontrakturformen, die letzten Endes auf der Quellungswirkung der Laktacidogenspaltprodukte beruhen, steht eine durchaus andere, als deren Typ die Wirkung des Azetylcholins geschildert wird. Dieses Gift bringt durch Erregung einer in der Gegend der Nerveintrittsstelle gelegenen »neuromuskulären Substanz« (rezeptiven Substanz) den Muskel in Dauerverkürzung, ohne daß seine motorische Erregbarkeit beeinträchtigt würde. Weder vom Nerv noch von der sonstigen Muskelsubstanz aus ist diese Wirkung auslösbar. Atropin 1/1000 und Novokain 1/1000 heben sie auf.

Antagonistisch gegenüber dem Azetylcholin wirkt auch Kurare 1/10000, und zwar völlig unabhängig von der Wirkung dieses Giftes auf die indirekte motorische Erregbarkeit. Es handelt sich beim Azetylcholin um denselben Typus der »Erregungskontraktur«, den Langley beim Nikotin beschrieben hat, nur in wesentlich reinerer Form. Die Kurarewirkung auf den Muskel ist als eine zweifache zu betrachten: Lähmung der motorischen Nervendigungen und außerdem Lähmung der von diesem Nervensystem anatomisch wie physiologisch verschiedenen Substanz der Neuralregion (rezeptiven Substanz), des nervösen Substrats der tonischen Erregung.

Auch die durch Nikotin erzeugte Erregungskontraktur wird, wie die Azetylcholinkontraktur, nicht nur von Kurare (Langley), sondern auch von Atropin und Novokain aufgehoben. Dieselben beiden Gifte beseitigen auch prompt die typische Wirkung niederer Veratrinkonzentrationen, und es wird dadurch höchst wahrscheinlich gemacht, daß ihre antagonistische Wirkung gegenüber Kontraktur erregenden Giften ganz allgemein durch Beeinflussung des Kolloidzustandes der Muskelfaser zustande kommt.

Die Azetylcholinkontraktur ist allem Anschein nach der Typus der reinen tonischen Erregungskontraktur, das Ergebnis eines besonderen chemischen Erregungsprozesses, und die Substanz der Neuralregion (rezeptive Substanz) vielleicht ein Bestandteil vegetativer Neurone.

S. M. Neuschlosz (Frankfurt a. M.): Über die Wirkung von Muskelgiften auf Kolloide.

Es wurde die Wirkung einer Reihe von typischen Muskelgiften auf die Viskosität einer $^1/_2{}^0/_0$igen Gelatinelösung untersucht. Die Wirkung eines jeden Giftes wurde bei sechs verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen untersucht, nämlich bei $p_H = 8{,}4$, 7,7, 7,0, 6,1, 5,5, 4,9. Innerhalb einer Versuchsreihe wurde die Wasserstoffionenkonzentration

mittels Puffergemische konstant gehalten. Unter den untersuchten Substanzen wirkt Chinin bei jeder Konzentration herabsetzend auf die Viskosität der Gelatine, und zwar um so mehr, je alkalischer die Lösung war. Das Novokain wirkt gerade umgekehrt, und zwar auch je nach dem Maße der Alkalinität der Lösung. Strophantin wirkt in geringen Konzentrationen viskositätserhöhend, während es in höheren Konzentrationen herabsetzend auf die Viskosität wirkt. Beide Wirkungen nehmen bei Erhöhung der H-Ionenkonzentration stark zu. Auch beim Veratrin wirken geringe Konzentrationen erhöhend auf die Viskosität, hohe Konzentrationen herabsetzend. Je alkalischer die Lösung ist, um so mehr tritt hier die quellungsbegünstigende Wirkung des Giftes zutage, je saurer die Lösung, um so mehr die entquellende. Bei ganz alkalischen Lösungen wirkt das Veratrin nur quellungsbegünstigend, bei ganz sauren nur entquellend. Die Wirkung des Coffeins ist bei niedrigen Konzentrationen entquellend, bei höheren quellungsbegünstigend. Je saurer die Lösung, um so mehr tritt die viskositätserhöhende Wirkung des Coffeins in den Vordergrund. Die Wirkung des Nikotins ist äußerst kompliziert und vorderhand nur wenig übersichtlich. Gifte, welche keine nachweisbaren Beziehungen zu dem Muskelgewebe haben, waren auch dem Gelatinesol gegenüber unwirksam. Durch gleichzeitig vorhandenes Atropin, welches allein unwirksam ist, wird die Wirkung von Veratrin behoben. Novokain hebt nur die entquellende Wirkung des Veratrins auf, während es die quellungsbegünstigende Wirkung noch eher verstärkt. Auf Grund dieser Befunde wird der Versuch gemacht, Beziehungen zwischen den kolloidchemischen und physiologischen Wirkungen dieser Gifte aufzufinden.

Dr. U. G. Bijlsma (Utrecht): Digitalis und Herzkraft.

Die bisher in der Literatur vorliegenden Untersuchungen geben keinen abgeschlossenen Einblick in die Dynamik des im Kreislauf arbeitenden Säugetierherzens unter Digitaliseinfluß. Darum haben Prof. Magnus, Dr. Roessingh und ich eine Reihe von Versuchen am Starlingpräparat gemacht, wobei als Versuchstiere Katzen, als Digitaliskörper g-Strophantin dienten.

In diesen Versuchen ergab sich folgendes:

1. Wenn der künstliche Widerstand des Apparates so weit gesteigert wird, daß das Herz in der Nähe seiner physiologischen Leistungsgrenze arbeitet, und dann eine therapeutische Strophantindosis gegeben wird, so nimmt das Herzvolum ab.

2. Nach Strophantin kann der Widerstand beträchtlich höher gesteigert werden, bevor das Herz eine bestimmte Dilatation erreicht.

3. Nach Strophantin bewirkt eine bestimmte Widerstandserhöhung eine geringere Dilatation als in der Normalperiode.

4. Nach Strophantin findet die Anspannung schneller statt.

5. Nach Strophantin findet die Austreibung schneller statt.

6. Durch die schnellere Austreibung bei gleichem Widerstand kann der maximale systolische Druck im linken Ventrikel erhöht werden.

7. Wenn wir als oberste Grenze der physiologischen Leistungsfähigkeit des Herzens diejenige annehmen, bei welcher erstens das Herz dilatiert, zweitens das Minutenvolum schnell abnimmt, und drittens der mini-

male diastolische Druck steigt, dann ergibt sich aus den gezeigten Kurven eine deutliche Erhöhung dieser Grenze.

8. Die annähernd isometrischen Kontraktionen des linken Ventrikels bei vollständiger Aortenkompression erreichen nach Strophantin ein höheres Maximum.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß nach Analogie mit dem, was man beim Skelettmuskel als Vergrößerung der Kraft bezeichnen kann, die Kraft des Herzens durch Strophantin zunimmt.

Es zeigte sich als sehr wahrscheinlich, daß auch die absolute Kraft des Herzens gesteigert wird.

Joachimoglu (Berlin): Die Digitalistinktur des Deutschen Arzneibuchs, ihre Wertbestimmung und Haltbarkeit.

Das Verfahren, welches wir seit einer Reihe von Jahren in unserem Institut für die Auswertung der Digitalisblätter benutzen, besteht darin, daß wir die Blätter 24 Stunden lang mit absolutem Alkohol im Soxhlet extrahieren, das gewonnene Extrakt bei 55—60° eindampfen, den Rückstand in 25%igem Alkohol aufnehmen. Das gewonnene Extrakt wird dann männlichen Landfröschen in den Brustlymphsack injiziert, und die Dosis letalis bestimmt. Die 1 g Frosch entsprechende Dosis wird als Froschdosis bezeichnet und berechnet, wieviel Froschdosen 1 g Digitalisblättern entsprechen.

Der Fehler der Methode beträgt etwa 10%. Bei der Bereitung einer Tinktur nach den Angaben des Deutschen Arzneibuches werden etwa 75% der wirksamen Glykoside extrahiert. Die Methode der Auswertung haben wir auch bei handelsüblichen Digitalistinkturen angewandt. Wir bekamen dabei Werte, die pro Gramm Tinktur zwischen 60 und 200 F.D. schwankten. Weiter haben wir uns mit der Frage der Haltbarkeit der Digitalistinkturen beschäftigt. Wir bereiteten nach den Vorschriften des Deutschen Arzneibuches 5 aus Digitalisblättern mit einem Wert von 1800 F.D. pro Gramm eine Tinktur. Je 100 g wurden in 3 Flaschen gebracht und mit Gummistopfen sorgfältig verschlossen.

Probe A wurde im Brutschrank bei 37° C, Probe B bei Zimmertemperatur und Probe C im Keller aufbewahrt. Die Temperatur des Kellers war auch an heißen Sommertagen nicht höher als 17—18°, außerdem wurde noch eine Probe D mit $NaHCO_3$ versetzt, weil aus theoretischen Gründen die Annahme nicht von der Hand zu weisen ist, daß die Abnahme der Wirksamkeit einer Digitalistinktur auf einer Spaltung der Glykoside durch saure Bestandteile der Blätter, welche in die Tinktur übergehen, bedingt ist. Die Titrationsazidität der Tinktur entsprach für 100 ccm etwa 0,38 g $NaHCO_3$. Wir setzten der Probe D_1 diese Menge $NaHCO_3$ zu und der Probe D_2 50% mehr, nämlich 0,57 g $NaHCO_3$. Die Auswertung der im Brutschrank aufbewahrten Tinktur ergab nach 1 Jahre 1 g Tinktur = 100 F.D. Wir haben also nach dieser Zeit einen Verlust von 43 F.D. pro Gramm Tinktur. Die im Keller aufbewahrte Tinktur zeigte auch nach 1 Jahre den alten Wert, nämlich 143 F.D. Diese Tinktur ist also nach 1 Jahre unverändert geblieben. Durch die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur war 3 Monate nach der Herstellung eine Abnahme der Wirksamkeit der Tinktur nicht nachweisbar. Dagegen hatten wir

nach 1 Jahre auch bei der im Zimmer aufbewahrten Tinktur eine zwar geringe, aber immerhin nachweisbare Abnahme der Wirksamkeit. 1 g Tinktur entsprach nach dieser Zeit 111 F.D. Überraschender war das Resultat der Untersuchung der mit $NaHCO_3$ versetzten Tinkturproben D_1 und D_2. Die mit 0,37 g $NaHCO_3$ versetzte Probe D_1 hatte nach 1 Jahre (genau nach 13 Monaten) einen Wert von 50 F.D. pro Gramm Tinktur und bei der mit 0,57 g $NaHCO_3$ versetzten Probe D_2 war das Ergebnis noch ungünstiger. 1 g Tinktur = 40 F.D.

Wilhelm Wiechowski (Prag): Über herzwirksame Glykoside.

I.

Die Glykoside des wässerigen Digitalisblätterauszugs lassen sich unter Einhaltung bestimmter Bedingungen so gut wie quantitativ aussalzen. Vom Salz durch Alkohol getrennt erhält man die Glykoside in ihrer natürlichen Gerbstoffkombination. Dieses Verfahren ist mit gleichem Erfolge auf die anderen einheimischen digitalisartig wirksamen Drogen anwendbar. Bei diesen Versuchen wurden im Jahre 1918 nach der Methode von Houghton-Straub die folgenden Wirksamkeiten in F.D. für den Wasserextrakt entsprechend je 1 g Droge gefunden:

Fol. Digit.	2000
Herba Convall.	4800
Herba Adonidis	600
Bulbus Scillae	1200
Fol. Nerii ol.	2800
Rad. Hellebor.	7700

Im Zusammenhalte mit den vorliegenden Erfahrungen beim Menschen über Convallaria und Helleborus ergibt sich deutlich die Verschiedenheit von Frosch und Mensch in der Empfindlichkeit gegen verschiedene Digitalisstoffe, wenigstens was die Darreichung per os anlangt. Neuere klinische Versuche, welche mit den nach obigem Verfahren gewonnenen Glykosidlösungen aus Convallaria und Helleborus in Prag gelegentlich gemacht wurden, ergaben denn auch die Unterwertigkeit der Convallaria und Helleborus F.D. gegenüber der Digitalis-F.D. beim Menschen.

II.

Die so erhaltenen Glykosidlösungen dialysieren leicht durch tierische Membranen. Geht man aber von Extrakten aus, die unter Zusatz von 0,2 % Formol gemacht worden sind, so erhält man bei unveränderter Wirksamkeit fast undialysable Glykosidlösungen. Es wäre nicht unmöglich, daß die Glykoside der Pflanze ursprünglich undialysabel sind und erst durch Fermenttätigkeit dialysabel werden. Daß der Formaldehyd fermenthemmend wirkt, ist bekannt.

Zur vorläufigen Feststellung der chemischen Reaktionen wurden die Glykosidlösungen mit neutralem Bleiazetat gereinigt und die Glykoside noch einmal ausgesalzen. Auf diese Weise kann man den größten Teil der Gerbstoffe (in Scilla sind keine vorhanden), entfernen, aber die Eisenchloridreaktion verschwindet nicht vollständig. Dies ist erst durch Blei-

essig erzielbar. Bei diesen Reinigungsprozeduren hat man aber, wenigstens bei Digitalis, stets Wirksamkeitsverluste.

Die Lösungen wurden mit Tannin und Phosphorwolframsäure-Salzsäure geprüft, sowie der Wärmereaktion, welche Kraft für das Gitalin angegeben hat, unterworfen. Mit P.W.S.-HCl gaben alle einen Niederschlag. Mit Tannin alle bis auf die Lösung der Convallariaglykoside. Die Wärmereaktion, Auftreten einer in der Kälte wieder verschwindenden Trübung beim Erwärmen, fiel außer bei den Digitalisglykosiden auch bei denen von Adonis und Oleander positiv aus.

Die gleiche Reaktion zeigen, wie bekannt, die Glykoside der Kondurangorinde, von Vincetoxicum officinale und Asclepias cur., welche nach dem gleichen Verfahren erhältlich sind. Bei längerem und stärkerem Erwärmen von Gitalinlösungen fallen unter teilweiser Umwandlung in Anhydrogitalin, auch in der Kälte unlösliche Niederschläge aus. Die erwähnten wärmepositiven Glykoside scheinen sich ähnlich zu verhalten. Für die Wärmereaktion der Digitalisglykoside wurde gefunden, daß sie nicht nur wie fast selbstverständlich an eine bestimmte Minimalkonzentration gebunden ist, daß sie weiter beim Lagern der Lösungen verschwinden kann ohne daß Niederschläge auftreten oder Wirksamkeitsminderung feststellbar wäre, und daß schließlich die Glykosidlösungen vor manchem Blättermaterial sie überhaupt vermissen lassen. Diese Feststellungen sind alle an Lösungen von gleicher Froschdosenkonzentration angestellt worden. Das Verschwinden der Wärmereaktion beim Lagern wurde auch bei den Lösungen der Oleanderglykoside beobachtet. Ob die wärmepositiven Glykoside von Adonis und Oleander mit Gitalin verwandt oder identisch sind, müssen weitere Versuche zeigen.

Zum Schluß sei erwähnt, daß sich auf die gleiche Weise die Glykoside folgender Drogen abscheiden ließen: Herba absynthi, Herba millefolii, Radix gentianae, Radix calami. Auch die abführend wirkenden Anthrakoglukoside aus Cortex frangulae ließen sich so gewinnen.

Dr. S. de Boer (Amsterdam): Die Vergiftung des Froschherzens mittels Digitalis oder Antiarin.

Wenn man das Froschherz mit Digitalis oder Antiarin vergiftet, kommt der halbierte Rhythmus der Kammer zustande. Straub wies nach, daß diese Rhythmushalbierung entsteht, weil durch Vergiftung mit Antiarin die Dauer des Refraktärstadiums der Kammer zunimmt. Es ist mir jetzt deutlich geworden, daß fast das ganze Vergiftungsbild des Froschherzens mit Digitalis oder Antiarin durch die Zunahme der Dauer des Refraktärstadiums verursacht wird. Wenn der Bruch $\frac{\text{Dauer des Refraktärstadiums}}{\text{Dauer einer Sinusperiode}} > 1$ entsteht der halbierte Rhythmus. Ist hingegen der Bruch < 1, dann bleibt der normale Kammerrhythmus bestehen. Nach der Vergiftung aber nähert sich der Wert des Bruches während des normalen Rhythmus mehr und mehr der Zahl 1. Dadurch verschlechtert sich der metabole Zustand. Diese Verschlechterung äußert sich in einer Abnahme der Kontraktilität und der Geschwindigkeit der Reizleitung durch die Kammer.

Danach entsteht der halbierte Kammerrythmus und zugleich eine Beschleunigung der Reizleitung durch die Kammer.

Einen Übergang zum halbierten Kammerrhythmus bildet der Kammeralternans. Bei diesem Kammeralternans bleibt meistens ein Teil der Kammerspitze inaktiv während der kleinen Alternanssystole. Dieser inaktive Teil hebt sich als eine hernienartige rotgefärbte Ausstülpung gegen den Teil ab, der durch die Kontraktion weiß gefärbt wird. Ein Teil des Blutes war also in der Kammer geblieben und wurde nach dem schlaffen Teil gepreßt, der sich dadurch hernienartig verwölbte.

Während des halbierten Kammerrhythmus erholt sich der metabole Zustand des Kammermuskels durch die Verlängerung der Kammerpausen. Deshalb ist man imstande, den halbierten Kammerrhythmus zum normalen zurückzuführen, wenn jener während einiger Zeit bestanden hat. Zu diesem Zwecke reizt man den Ventrikel während der Diastole und ruft so eine kleine Kammersystole hervor. Diese kleine Kammersystole wird von einem kurzdauernden Refraktärstadium begleitet. Deshalb folgt dem nächsten Sinusimpuls wieder eine kleine Kammersystole. In dieser Weise haben wir den normalen Kammerrythmus zurückerhalten. Es ist nun erforderlich, daß man den Induktionsschlag in einem bestimmten Augenblick der Diastole anwendet. Wenn der Reiz zu spät kommt, entsteht eine zu große Extrasystole mit einem zu großen Refraktärstadium. Der nächste Sinusimpuls prallt dann gegen dieses Refraktärstadium an.

Man kann auch den normalen Kammerrhythmus in den halbierten überführen. Man ruft zu diesem Zwecke durch einen Induktionsschlag eine Vorhofsystole hervor, der keine Kammersystole folgt. Es entsteht dann eine verlängerte Kammerpause und danach eine vergrößerte Kammersystole mit einem verlängerten Refraktärstadium. Der nächste Sinusimpuls prallt dann gegen dieses Refraktärstadium an und es entsteht wieder eine verlängerte Kammerpause, der eine vergrößerte Kammersystole folgt. Damit ist der halbierte Kammerrhythmus zum Vorschein gekommen. Wir können nun diese künstlichen Rhythmuswechsel gebrauchen, um den Einfluß der Geschwindigkeit der Reizleitung auf die Form des Kammerelektrogramms zu bestimmen. Dies wurde von mir auseinandergesetzt in Pflügers Archiv, Bd. 173, S. 78.

Ich habe das Vergiftungsbild von Digitalis oder Antiarin in 3 Stadien eingeteilt:

1. Stadium, in welchem der normale Kammerrythmus bestehen bleibt. Die Kontraktilität und Geschwindigkeit der Reizleitung nehmen ab.

2. Stadium der Rhythmushalbierung.

3. Stadium der Lucianischen Perioden. Bevor sich die Lucianischen Perioden einstellen, nimmt periodisch die Höhe der Kammersystolen ab.

Erich Meyer (Göttingen): Über rektale Digitalistherapie.

In Fällen stärkerer hepatischer Stauung ist die Verabfolgung von Digitalispräparaten per os oft unwirksam; die intravenöse Zufuhr ist gelegentlich nicht möglich. Gibt man jedoch rektal in kleiner Flüssigkeitsmenge nicht reizende Digitalispräparate, so erzielt man eine Wirkung, die qualitativ der intravenösen gleichkommt, wenn sie auch langsamer wirkt. Das beruht darauf, daß vom Rektum aus durch die Vena haemorrhoidalis inferior Blut direkt in die Vena cava geleitet wird und so der Weg über die gestaute Pfortader umgangen wird.

W. Stroß und W. Wiechowski (Prag): Zur Pharmakologie des Kampfers.

Um eine breitere Grundlage für die noch immer strittige Frage nach der Wirkungsweise des Kampfers am Herzen zu gewinnen, werden seine Wirkungen auf andere Organe zusammengestellt und durch neue Versuche ergänzt. Die letzteren ergaben:

1. Die Allgemeinlähmung des Frosches durch Kampfer ist nicht eine kurareartige, sondern eine das gesamte Nervensystem betreffende Lähmung, welche mit typischer zentraler Narkose (Erhaltenbleiben der Ischiadikuserregbarkeit bei vollkommener Lähmung und Reflexlosigkeit) beginnt. Die lähmende Wirksamkeit ist molar ausgedrückt 275 mal stärker als die des Äthylalkohols.

2. An der Maus läßt sich eine narkotisierende Komponente der Kampferwirkung nachweisen. Kleine, gerade leichte Krämpfe erregende Kampferdosen kombinieren sich mit unterschwelligen Urethandosen oder Ätherkonzentrationen zu einer vollkommenen Narkose.

3. Die glatte Muskulatur wird allgemein durch Kampfer gelähmt. Der Dünndarm von Meerschweinchen, Kaninchen und Maus stellt die Pendelbewegungen ein und die Peristaltik läßt sich durch Steigerung des Innendrucks nicht mehr auslösen. Muskarin-Pilokarpin- und Baryumkrampf werden gelöst. Analog verhalten sich Gallenblase von Kaninchen und Meerschweinchen, Harnblase der Maus, Bronchialmuskel- und Arterienstreifen vom Rinde. Bei letzterem wird die Adrenalinwirkung rückgängig gemacht, bzw. durch vorherige Kampfereinwirkung verhindert. Wegen des Antagonismus gegen Baryum und Adrenalin wird der Angriffspunkt der Lähmung in die Muskulatur verlegt. Diese lähmende Wirksamkeit ist, molar ausgedrückt, 210 mal stärker als die des Äthylalkohols. — Der Uterus des Meerschweinchens und der Maus wird erregt, sowohl Tonus als auch Automatie werden stark gesteigert.

4. Die Leitungsfähigkeit des peripheren Nerven und die Erregbarkeit der quergestreiften Muskulatur werden durch Kampfer ohne vorherige Erregung gelähmt.

Außerdem ist Kampfer beim Warmblüter dafür bekannt, Gehirn- und Rückenmarkskrämpfe auszulösen und die Temperatur herabzusetzen. Bei den wenigen bekannt gewordenen Vergiftungsfällen beim Menschen werden Rausch und Bewußtlosigkeit mit gleichzeitigen Krämpfen und Kollaps beschrieben.

Bis auf die Krämpfe, die beim Menschen aber auch erst in der Bewußtlosigkeit aufzutreten scheinen, hat der Kampfer also überal llähmende Wirkungen. Er gleicht in dieser Beziehung und seiner relativ schwachen Wirksamkeit dem Äthylalkohol. Die Krämpfe im Anfang der Vergiftung werden von diesem Gesichtspunkt aus als ein besonders ausgeprägtes Exzidationsstadium angesehen und daher nicht als gegen die Auffassung des Kampfers als Narkotikum verwertbar betrachtet. Für diese Auffassung spricht ferner seine temperaturmindernde Wirkung und seine Lipoidlöslichkeit, der eine entsprechende Wasserlöslichkeit zur Seite steht. Wird von der Anwendung als Herzanaleptikum abgesehen, so sprechen auch das Indikationsgebiet des Kampfers beim Kranken für diese Auffassung. Er wurde früher als Sedativum bei Chorea, Epilepsie und Delirium tremens, und als Anaphrodisiakum verwendet, auch scheint ihm eine euphori-

sche Wirkung zuzukommen und er befördert nach alten Angaben die Euthanasie.

Der offensichtliche, unleugbare Unterschied zwischen der Wirkung des Kampfers und der der typischen Narkotika hat vielleicht seinen Grund in Folgendem. Während für die lähmende Wirkung der typischen Narkotika die nervösen Zentralorgane bzw. bestimmte ihrer Teile um vieles empfindlicher sind als die übrigen Organe, ist dieser Empfindlichkeitsunterschied beim Kampfer offenbar viel geringer und auch die Empfindlichkeit der einzelnen Teile des Zentralnervensystems für Kampfer ist anders abgestuft als bei jenen.

Seine Wirkung als Karminativum und Expektorans wird im Lichte der angeführten neuen Experimente so gedeutet, daß er durch Lösung lokaler Spasmen die Ausstoßung von Gasen aus dem Darme und von Bronchialsekret erleichtert (den meisten Expektorantien kommt eine lähmende Wirkung auf die glatte Muskulatur zu). Auf Grund dieser Auffassung unternommene klinische Versuche ergaben befriedigende therapeutische Wirkungen bei Pylorospasmus, Darm- und Gallensteinkoliken.

Am Herzen wirkt der Kampfer in großen Gaben auch allemal lähmend. Strittig ist nur die Frage, ob kleine Dosen erregend wirken, womit ein weiteres Analogon zum Äthylalkohol gegeben ist. Die Wirkung kleiner Dosen wird einmal als Erregung der Reizerzeugung (Antagonismus gegen Chloralhydrat, Böhme) und als eine allgemeine Förderung der Herztätigkeit (Antagonismus gegen Strophantin, Verbesserung der durch Chloroformnarkose und Phosphorvergiftung geschädigten Herztätigkeit, Fröhlich und Mitarbeiter) gedeutet. Leicht kann man sich von der Herzvaguslähmung beim Frosche überzeugen. Beim Warmblüter ist eine solche nicht festgestellt, jedoch Erhöhung der Reizschwelle des Vagus. Schließlich wird eine Wirkung auf das flimmernde Herz angegeben. Von diesen Wirkungen kann die Verbesserung der Tätigkeit des chloral- oder chloroformgeschädigten Herzens auf Vaguslähmung bezogen werden, die sich möglicherweise beim Warmblüter bloß an den inotropen Vagusfasern äußert, da man weiß, daß sowohl Chloral als auch Chloroform die Wirksamkeit des Vagus steigern und sich in einem bestimmten Stadium der Vergiftung der Chloralstillstand des Froschherzens auch durch Atropin aufheben läßt (Halphen). Es läßt sich zeigen, daß der Chloral- und Chloroformstillstand nur so lange durch Kampfer aufgehoben werden dann, als das Herz noch mechanisch erregbar ist, daß aber auch nach Verschwinden der mechanischen Erregbarkeit Adrenalin und Coffein die Reizerzeugung erwecken können (Halphen). Der Antagonismus gegen die Strophantinvergiftung und das Herzflimmern ist der Ausdruck einer Lähmung, wie die analoge Wirkung des Chinins und Chinidins beweist. Die Verbesserung der Tätigkeit des phosphorvergifteten Herzens bleibt zunächst von diesem Standpunkte aus unerklärt.

Die Herzwirkung des Kampfers wird demnach als eine Lähmung gedeutet und eine wenigstens praktisch bedeutungsvolle Erregung der Reizerzeugung geleugnet. Selbst wenn diese ganz zu Beginn der Wirkung da wäre, hätte sie nur die gleiche theoretische Bedeutung wie die auch von Chloroform und Alkohol in kleinen Dosen beobachtete Förderung der Chronotropie. Eine therapeutisch brauchbare Herzwirkung des Kampfers

beim Menschen wird nicht geleugnet, da es sehr wohl denkbar ist, daß der schnelle, unregelmäßige und kleine Puls, der die Hauptindikation für die Kampferwirkung darstellt, durch Vorhofflimmern bedingt ist. Die Indikation zur Kampferanwendung ist von diesem Standpunkte aus neu aufzustellen. Als Erregungsmittel für die Reizerzeugung kommt nicht er, sondern lediglich das Adrenalin und die Methylxanthine in Betracht.

Loewi (Graz): Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung.

Bei länger dauernder Reizung der Herznerven gehen in die Füllflüssigkeit des an der Straubkanüle arbeitenden Herzens Stoffe mit starker physiologischer Wirkung über: der bei Vagusreizung übergehende Stoff wirkt negativ inotrop und seine Wirkung läßt sich durch Atropin prompt beheben, der bei Akzeleransreizung übergehende wirkt positiv inotrop. Die Abgabe der Stoffe erfolgt unabhängig von der mechanischen Änderung der Herztätigkeit infolge der Nervreizung. Während der Vagusreizung ist der Cholingehalt der Herzfüllung größer als während der normalen Herztätigkeit, aber das Cholin ist trotzdem nicht die für die Wirksamkeit des Vagusinhalts verantwortlich zu machende Substanz. Der Akzeleransstoff ist weder ein Kalksalz noch ein Lipoid.

C. G. Santesson (Stockholm[1]): Einiges über Metallkatalyse und Katalasewirkung.

Verfasser hat mit einem besonderen Apparat, der von Minute zu Minute die entwickelten Sauerstoffmengen angibt, vergleichende Versuche über die Wirkung verschiedener Agentien teils auf Metallkatalyse (Kollargol — H_2O_2), teils auf Katalasewirkung (Froschmuskelextrakte — H_2O_2) angestellt. Mit Kurven wurde demonstriert der Einfluß 1. der Katalysator- bzw. Katalasemenge; 2. der Temperatur; 3. des NaCl; 4. des KJ; 5. des KCN; 6. der KOH bzw. NaOH. Außerdem wurden die Wirkungen verschiedener anderer Elektrolyten (Salzen, Säuren) besprochen. Diese haben im allgemeinen die Metallkatalyse stärker beeinflußt als die Muskelkatalase — sowohl in schwächender als in fördernder Richtung. Zuletzt wurden Intensitätsreihen der untersuchten Anionen und Kationen vorgeführt, die sich der Metallkatalyse gegenüber recht verschieden als bei der Muskelkatalase gestalten. Eine eingehende chemische Deutung der Resultate scheint noch nicht möglich.

W. Heubner (Göttingen) und P. Rona (Berlin): Zur Theorie der Kalkwirkung.

An Katzen wurden nach subkutaner Injektion von Chlorkalziumlösungen Organanalysen nach Jansens Methodik ausgeführt. Die injizierten Dosen schwankten zwischen 0,10 bis 0,65 g $CaCl_2 + 6\ H_2O$ pro Kilogramm binnen 24 Stunden. Ein Teil der Tiere erhielt längere Zeit täglich 0,1 g. Die analysierten Organe waren vor allem Muskeln, Leber, Gehirn, Darm und Niere, von denen niemals Mengen unter 7 g, meist

---

1) Die Mitteilung wurde von Dr. G. Blohm (Stockholm) vorgetragen.

aber zwischen 10 und 20 g verwendet wurden. Die Ergebnisse waren abgekürzt in mg CaO je 100 g Frischgewicht:

		Muskel	Leber	Gehirn	Darm	Niere	Lunge
Normaltiere	Zahl der Tiere	10	10	12	3	2	3
	CaO im Mittel	10,5	11,3	14,0	17,8	13,2	21,9
Nach 25 mg CaO pro kg	Zahl der Tiere	3	2	3	—	—	—
	CaO im Mittel	11,5	11,8	15,6	—	—	—
Nach 100—170 mg CaO pro kg binnen 24 Stunden	Zahl der Tiere	4	3	4	1	2	1
	CaO im Mittel	12,0	11,3	14,5	17,9	21,8	22,4
Darunter rasch tödlicher Fall		—	(29,7)	—	(79,7)	—	—
Minima und Maxima	normal . . .	5—27	6—15	6—24	14—21	9—11	16—26
	nach Calcium	7—21	8—14	9—19	16—20	13—25	—

Bei zwei Tieren wurde vor der Kalkbehandlung ein Hinterbein amputiert, für sich analysiert und mit dem zweiten Bein nach der Injektion verglichen, wobei von der Muskulatur jeden Beins mehrere Analysen ausgeführt wurden; die erhaltenen Zahlen waren:

		I		II	
		vor Injektion	nach Injektion	vor Injektion	nach Injektion
mg % CaO	im Mittel	9,1	11,3	9,2	8,5
	Grenzen	8,5—9,6	9,8—12,3	7,1—12,0	6,5—10,3

Im Nierenmark wurde bei normalen, besonders aber bei Kalziumtieren mehr Ca gefunden als in der Rinde.

Die Ergebnisse zeigten also erstens einen sehr wechselnden Kalziumgehalt bei Normaltieren, zweitens keinen Unterschied zwischen kalkbehandelten und normalen Tieren oder Organen. (Nur ein einziges mit Kalzium überschwemmtes Tier, das rasch starb, zeigte in Leber, Darm und Niere wesentlich erhöhte Zahlen.) Bei mehreren der analysierten Tiere waren im Augenblick des Todes Kalziumwirkungen vorhanden, z. B. Hemmung der Senfölchemosis, oder sie waren durch Kalziumvergiftung gestorben. Es scheint demnach unmöglich, die Kalziumwirkungen auf eine Vermehrung der absoluten Kalziummenge in den Organen, z. B. im Gehirn, zurückzuführen. Gegen die Annahme einer Verschiebung zwischen ionisiertem und nicht ionisiertem Anteil des Kalziums sprechen gewichtige Gründe — vor allem die von Rona und von Brinkman betonte Abhängigkeit der Kalziumionen von der Wasserstoffionenkonzentration bei Bikarbonatgegenwart. Es wird die Möglichkeit der Verdrängung anderer Ionen durch die früher schon nachgewiesene vorübergehende Steigerung des Blutkalkes erörtert, wobei nicht nur an andere Kationen im Sinne von Wiechowski, sondern auch an Phosphat entsprechend den Befunden von Embden, Binger und Jeppson gedacht wird.

Werner Lipschitz (Frankfurt a. M.): Die Wirkung von Giften auf die energieliefernden Zellprozesse.

Verfasser beschreibt eine kolorimetrische Methode, die auf der biologischen Reduktion des farblosen m-Dinitrobenzol zum gelben m-Nitrophenylhydroxylamin basiert, und die gestattet, Atmungs- und Gärungsgeschwindigkeit von Zellen, also die energieliefernden Zellprozesse vergleichend-quantitativ zu verfolgen. Die Messung biologisch aktivierten Wasserstoffes (Dehydrierung) tritt damit neben die bisher ausgeführten Meßmethoden dieser Zellprozesse: Glykogenschwund, Sauerstoffzehrung und Kohlensäureproduktion. Die Versuche wurden an atmenden Froschmuskelzellen, gärenden Askariszellen und an Regenwurmmuskelzellen ausgeführt: die Nitroreduktion ist thermolabil und an die Gegenwart von Koferment gebunden. Sie wird durch unspezifische Narkotika nach dem Gesetz der homologen Reihen gehemmt; die Hemmungskurven sind linear; Kombination von Narkoticis ergibt Additionswirkungen. — Speziell die Reduktion der atmenden Froschmuskelzellen ist an die Intaktheit der Zellstruktur gebunden und durch optimale Sauerstoffversorgung der Zellen komplett, aber reversibel aufzuheben. Im Gegensatz dazu bleibt die Reduktion der gärenden Askariszellen bei Strukturzerstörung ungehemmt und ist durch Sauerstoff nicht zu unterdrücken; sie ist ferner wenig empfindlich gegen Blausäure. — Die Reduktionshemmungskurve der Blausäure an Froschzellen ist zweiphasig; die Hemmung erreicht bei etwa 0,5 ‰ KCN (neutralis.) ihr Maximum von etwa 70 %, bei etwa 5 ‰ ihr neues Minimum, das der Normalreduktion auf etwa 10 % nahekommt. Kombination von Narkotizis mit Blausäure ergibt niemals Additionswirkungen, sondern es ist sogar häufig eine Zurückdrängung der reinen Narkotikumwirkung durch Blausäure oder eine Zurückdrängung der reinen Blausäurewirkung durch das Narkotikum zu beobachten.

Die Nitroreduktion kofermentarmer Bernsteinsäure-Muskulatur wird durch Blausäure (einphasig) gehemmt, die Reduktion von Fumarsäure-Muskulatur dagegen durch Blausäure stimuliert.

Der Mechanismus der Blausäurewirkung auf die atmenden Muskelzellen ist nicht einfach durch den Begriff der Oxydationshemmung geklärt, sondern es hat sich beim Studium der Nitroreduktion schwer vergifteter Zellen ergeben, daß die dabei »umgeschaltete« Reduktion zwar wie die atmungsartige unvergifteter Zellen thermolabil und an das Vorhandensein von Koferment gebunden ist, — im Gegensatz zu dieser jedoch weder durch Sauerstoffzufuhr unterdrückbar ist, noch durch Strukturzerstörung, noch durch weitere Steigerung der Blausäurekonzentration. Das entspricht in allen Punkten der gärungsartigen Nitroreduktion der Askariszellen.

Die Verwertung des Nitrosauerstoffes als *alleinigen* Wasserstoffakzeptors baut die Nährstoffe der Muskelzelle bis zu Kohlensäure ab. Ebenso ließen sich unter diesen Bedingungen anaerob mechanische Funktionen atmender Spermatozoen erhalten, die sonst bei Sauerstoffentziehung sistieren (»Pseudoanoxybiose»). Endlich wurden die Hydrokupreinhomologen geprüft, und es ergaben sich Beziehungen zwischen der Oxydations- (bzw. Reduktions-)hemmung dieser Stoffe zu ihrer Bakterizidie.

Emil Bürgi (Bern): Über die Wirkung von vitaminhaltigen Extrakten auf die Atmung.

Der Vortragende untersuchte seit einigen Jahren mit Hilfe verschiedener Mitarbeiter (Tazawa, Dolberg, Uhlmann, Susuki, Taniuchi und Renfer) Extrakte, die nachweisbar den wasserlöslichen Vitaminfaktor enthielten, pharmakologisch. Verwendet wurde vor allem Orypan, aber es wurden auch verschiedene andere Vitaminpräparate nach ihrer Wirkung geprüft. Alle erwiesen sich, soweit sie sicher Antineuritin enthielten, als das parasympathische Nervensystem erregende Substanzgemenge. Susuki zeigte ferner, daß sie die Ermüdbarkeit des motorischen Nerven und des Muskels herabsetzen und eine stark erregende Wirkung auf das Atmungszentrum ausüben. Der letztgenannte Effekt trat namentlich dann sehr deutlich zutage, wenn die Versuchstiere (Kaninchen) vorher durch Morphium in ihrer Atmung beeinträchtigt waren. Die bekannte Morphiumwirkung auf die Atmung wurde in ihrer Dauer ganz erheblich eingeschränkt, ja unter Umständen und oft sofort völlig aufgehoben, die narkotische Wirkung blieb dagegen unbeeinflußt. Am besten wirkten die Vitamingaben, wenn sie mit oder nach der Morphiumeinverleibung appliziert wurden, doch war auch eine vorgängige Einfuhr von bestimmter Wirksamkeit. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Vitaminextrakte bei Verwendung anderer Opiate und teilweise auch von narkotischen Substanzen der Fettreihe den gleichen Effekt hatten. — Da diese Extrakte ungefähr in denselben Dosen das parasympathische Nervensystem sowie das Atmungszentrum erregen, in denen sie experimentell erzeugte Avitaminosen aufheben, kann daran gedacht werden, daß alle Wirkungen ein und derselben Substanz zuzuschreiben sind. Doch ist ein strikter Beweis hiefür noch nicht erbracht. Versuche mit Cholinchlorid und mit Azetylcholin sowie auch mit Pilokarpin zeigten, daß diesen Substanzen nicht eine ebenso gute Wirkung auf das Atmungszentrum zukommt wie den Vitaminpräparaten; am besten wirkte das Azetylcholin.

Joachimoglu (Berlin): Die pharmakologischen Wirkungen des Kohlenoxydsulfids.

Die Wirkungen des Kohlenoxydsulfids (COS), welches schon in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts bekannt geworden ist, habe ich in Gemeinschaft mit Herrn R. Fischer studiert. Ausführlich wird darüber von Herrn Fischer in einer besonderen Arbeit berichtet werden. Ich möchte Ihnen hier kurz die Hauptergebnisse unserer Untersuchungen schildern. COS ist ein farb- und geruchloses Gas mit dem spezifischen Gewicht 2,07. Das Gas kann auf verschiedenem Wege dargestellt werden. Wir benutzten das Verfahren von Klason, welches darauf beruht, daß Rhodanwasserstoff durch Wasser in COS und NH_3 zerlegt wird, $HSCN + H_2O = COS + H_3N$.

Zu den Tierversuchen wurde immer absolut reines COS verwandt. Wir haben zunächst die Wirkung an Fröschen studiert.

Wir brachten die Frösche in eine Glocke und leiteten in dieselbe ein abgemessenes Volumen COS ein. Die Bestimmung der Konzentration des Gases war hier nur eine annähernde. Es kam hier nur darauf an, den Angriffspunkt des Giftes und die Symptome der Vergiftung festzustellen.

Bei einer Konzentration von etwa 1,5 % und bei einer einstündigen Versuchsdauer zeigen die Tiere eine Lähmung des Zentralnervensystems. Nach Herausnahme des Tieres aus der Glocke tritt bald ein Restitutio ad integrum ein. Bei einer Konzentration von 2,1 % und einer Versuchsdauer von 72 Minuten gleichen sich die Symptome nicht aus, das Tier geht nach 5 Tagen zugrunde. Bei einer Konzentration von 3,5 % und einer Versuchsdauer von 80 Minuten tritt der Tod bereits nach 3 Tagen ein, endlich bei einer Konzentration von 4,5 % und einer einstündigen Versuchsdauer tritt der Tod akut ein. Die relativ hohe Widerstandsfähigkeit der Frösche gegen COS, welches für Warmblüter sehr giftig ist, ist wohl auf das geringe Sauerstoffbedürfnis der Kaltblüter zurückzuführen. Eine spektroskopisch nachweisbare Veränderung des Blutes konnte in den Froschversuchen nicht nachgewiesen werden.

Zu den Kaninchenversuchen haben wir einen Apparat benutzt, der uns gestattete, die Gaskonzentrationen genau zu bestimmen.

Die Kaninchenversuche zeigen uns, daß das COS schon bei einer Konzentration von 0,13 % die Schleimhäute reizt. Bei einer Konzentration von 0,24 % sehen wir Symptome seitens des Zentralnervensystems in Form von Krämpfen, Narkose und namentlich eine starke Beeinflussung des Atemzentrums. Bei einer Konzentration von 0,319 % kam ein Tier akut ad exitum, ein zweites erholte sich nicht nach der Vergiftung und starb am 24. Tage. Eine Konzentration von etwa 0,6—0,7 % führt nach 50 Minuten durch Atemstillstand akut zum Tode. Eigentümlich waren noch Gleichgewichtsstörungen, die wir besonders deutlich bei einem Kaninchen beobachten konnten, welches innerhalb 4 Wochen 10 mal mit COS vergiftet wurde. Die Symptome der COS-Vergiftung ähneln den von Eulenberg, Pohl und K. B. Lehmann bei der H_2S-Vergiftung beobachteten. Was die Wirkung des COS auf das Blut anbelangt, so haben wir in den Tierversuchen weder intra vitam noch post mortem eine Veränderung feststellen können. Das Blut zeigt die Streifen des Oxyhämoglobins. Läßt man das bei der Sektion gewonnene Blut 1—2 Tage stehen, so tritt der Methämoglobinstreifen auf. Die Bildung des Methämoglobinstreifens ist wohl in diesem Falle auf Fäulnisbakterien zurückzuführen.

Während man nun an lebenden Tieren eine Veränderung des Blutes nicht beobachtet, erhält man eine solche extra corpus, wenn man eine Blutlösung mit COS behandelt. Bei der spektroskopischen Beobachtung sieht man, daß sofort nach dem Behandeln mit COS eine Veränderung nicht auftritt. Erst allmählich tritt ein schmaler Streifen im Rot auf, dessen Mitte nach zahlreichen Messungen eine Wellenlänge von $\lambda = 623$ entspricht. Gleichzeitig ist eine Reduktion des Oxyhämoglobins eingetreten. An Stelle des Oxyhämoglobinstreifens haben wir den Streifen des reduzierten Hämoglobins. Der Streifen wird mit der Zeit deutlicher. Nach der Lage des Streifens im Rot unterliegt es keinem Zweifel, daß wir es hier mit dem Sulfhämoglobinstreifen zu tun haben. Der Methämoglobinstreifen liegt etwa bei $\lambda = 626$. Gleichzeitig mit der spektroskopischen Veränderung sieht man auch makroskopisch, daß das Blut eine bräunliche Färbung annimmt und eine H_2S-Reaktion gibt. Es ist anzunehmen, daß das COS in der Blutlösung allmählich in H_2S übergeht und die Blutveränderung dadurch zustande kommt. COS wirkt nicht hämolytisch.

Prof. Asher (Bern): Ein neuer Beweis für die innere Sekretion des Ovariums. (Nach Versuchen von Dr. Takakusu.)

Die durch Diuretininjektionen hervorgerufene Hyperglykämie zentralen Ursprungs wurde durch fortlaufende Blutzuckerbestimmungen mit der Bangschen Mikromethode zuerst am normalen Kaninchen untersucht. Darauf wurden beide Ovarien exstirpiert und darauf erneut die Folgen der Diuretininjektionen in der angegebenen Weise geprüft. Die Hyperglykämie verminderte sich mehr und mehr mit der Zeit nach der Operation. Es wurde daraus der Schluß gezogen, daß das Fehlen einer inneren Sekretion des Ovariums die Empfindlichkeit des zentralen Nervensystems herabsetze. Um diesen Schluß zu sichern, wurde ein normales weibliches Tier durch Parabiose mit einem ovariumlosen Kaninchen vereinigt. Das operative Verfahren der Parabiose wurde dadurch verbessert, daß die eröffneten Peritonealhöhlen je durch Einnähung des Netzes bedeckt wurden, so daß die Eingeweide nicht durch die Wundspalte von der einen in die andere gelangen konnten. Die Folge der Parabiose war, daß die verminderte Reaktionsfähigkeit des ovariumlosen Tieres auf Diuretininjektion sich wiederholte. Hiermit ist ein neuer Beweis für das Übertreten eines inneren Sekretes des Ovariums in die Blutbahn erbracht.

Die Entfernung der Hoden beim männlichen Tier hat keine Herabsetzung der Diuretinempfindlichkeit zur Folge. Diese scheint geschlechtsspezifisch für das weibliche Tier zu sein.

Fritz Eichholtz (Rostock): Über Lipämie.

Nach Plateau bilden sich in der Oberfläche schäumender Lösungen feine Häutchen des Schaumbildners, die sich mit Hilfe einer Kompaßnadel messend verfolgen lassen. Zusatz von Milch, sowie von Emulsionen sämtlicher untersuchter Lipoide, reißt die kolloiden Teilchen des Schaumbildners aus der Oberfläche heraus. Damit einher geht eine Entschäumung. Diese Entschäumung durch Lipoidemulsionen ist eine Adsorptionswirkung, die auch von den Lipoiden des Serums ausgeht. Es besteht im Serum ein physikalischer Antagonismus zwischen den Eiweißstoffen, die sich in die Oberfläche drängen, um dort die Oberflächenviskosität zu erhöhen, und den Serumlipoiden, die diese Eiweißstoffe aus der Oberfläche herausreißen. Diese physikalischen Lipoidwirkungen lassen sich mit Hilfe der Kompaßnadel messend verfolgen. Je stärker die Adsorption durch die lipoiden Teilchen des verdünnten Serums, desto mehr der oberflächenaktiven Eiweißstoffe werden aus der Oberfläche herausgerissen, desto stärkere Konzentrationen können infolgedessen angesetzt werden, ohne die Kompaßnadel aufzuhalten. Es wird festgestellt, daß vom lipämischen Blut überraschende Adsorptionswirkungen ausgehen. Da von Wieland festgestellt ist, daß die Restitution des hypodynamen Herzens auf physikalischer Adsorption beruht, muß vom Lipoidserum eine bessere Restitution erwartet werden als vom Normalserum. Das ist in der Tat der Fall.

Dr. Haffner (München): Über den Mechanismus der Hämolyse und der Agglutination durch Ionen.

Agglutination der Blutkörperchen durch Ionen beruht entweder auf Fällung der Stromata oder auf Fällung des Hämoglobins. Die Agglu-

tination ist stets an zwei Bedingungen gebunden: 1. Überführung des ausfallenden Kolloids in hydrophobe Form, 2. Herstellung isoelektrischer Reaktion. Die Stromata werden wie die Globuline bereits durch Elektrolytentzug in hydrophobe Form überführt.

Agglutination durch Stromatafällung erfolgt nur durch Kationen und zwar in niederen, sonst keine Veränderung machenden Konzentrationen. Einige wie $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$, $Al^{\cdot\cdot\cdot}$ wirken sowohl denaturierend wie entladend, agglutinieren daher auch im Salzmedium, andere, wie $H^{\cdot}$, $Hg^{\cdot\cdot}$, wirken in diesen niederen Konzentrationen nur entladend, agglutinieren daher deutlich nur in elektrolytarmem Medium.

Lyse erfolgt durch Anionen wie durch Kationen und beruht hier ausschließlich auf einer Hydratationssteigerung des Hämoglobins durch Aufladung. In etwas höheren Konzentrationen wirken OH', $H^{\cdot}$ und Metallionen außerdem denaturierend auf das Hämoglobin. Das Denaturierungsprodukt zeigt bei positiver Ladung Farbe und Spektrum des braunen, bei negativer Ladung des roten Hämatins.

Bei weiterer Konzentrationserhöhung erfolgt Agglutination und Fixierung der Körperchen durch Fällung des Hämoglobins. Diese Wirkung wird bei Kationen durch alkalische, bei Anionen durch saure Reaktion stark gefördert.

Handovsky (Göttingen): Eine quantitative Beziehung zwischen Salz- und Giftkonzentration bei der Saponinhämolyse.

Die Hämolyse von 2,5%igen Aufschwemmungen von roten Blutkörperchen von Kaninchen in isotonischen Kochsalz-Rohrzuckergemischen ist bei gleicher Saponinkonzentration um so größer, je höher die Kochsalzkonzentration ist; ferner ist die Verstärkung der Giftwirkung durch das Kochsalz gegenüber der Giftwirkung in reiner Rohrzuckerlösung um so größer, je größer die verwendete Saponinkonzentration ist. Es läßt sich folgende Abhängigkeit des Hämolysegrades und zwar von der Salz- bzw. Saponinkonzentration berechnen: $H = H_0 + c_{Salz} \cdot (c_{Sap.} - 0{,}0048) \cdot k$. H_0 ist der Hämolysegrad in der reinen Rohrzuckerlösung, H der in der betreffenden Mischung, c_{Salz} ist die Konzentration des Salzes in Millimolen, $c_{Sap.}$ die des Saponins, und zwar in Grammen pro Liter. 0,0048‰ ist der Schwellenwert der Giftwirkung in der Rohrzuckerlösung. Die durch das Salz hervorgerufene Verstärkung der Giftwirkung ist also der Salzkonzentration und der Wirkungskonzentration (d. i. chemische Konzentration minus Schwellenwert) proportional. Die Konstante k berechnet sich aus zwölf experimentellen Werten zu 2538; die so berechneten Hämolysegrade stimmen mit den beobachteten sehr gut überein. Die Verstärkung der Saponinwirkung durch Kochsalz entspricht in ihrem Verlauf der Verstärkung der Adsorption von Fettsäuren an Tierkohle durch Kochsalz (Wiegner); diese quantitative Übereinstimmung legt folgende Vorstellung des Zusammenwirkens von Salz und Gift für die hier besprochene Vergiftung nahe: das Kochsalz erhöht die Oberflächenspannung der Zellen und ermöglicht dadurch eine intensivere Bindung des stark oberflächenaktiven Saponins. Die physikalisch-chemischen Vorstellungen, zu denen wir so gelangt sind, stimmen mit den von Haffner vorgetragenen, auf ganz andere Weise gewonnenen, überein.

Oppenheimer (Freiburg): Über Bromausscheidung und Halogengehalt des Organismus.

Gemeinsam mit Fr. Baur (Höchenschwand) hat Vortragender die an sich durch zahlreiche Arbeiten bekannten Beziehungen des Cl und Br im Organismus, die Gesetze über die Ausscheidung, Aufspeicherung und Verluste der beiden Halogene usw. mathematisch behandelt, um auf diese Weise das Verständnis für Erscheinungen, die auf die genannten Tatsachen zurückzuführen sind, vertiefen zu helfen. Biologische Voraussetzung war, die nunmehr oft erwiesene Indifferenz des Organismus oder einzelner Organe für Cl- oder Br-Salze, wie sie für die Niere, für das Blut, für das Froschherz usw. gilt. Speziell diente der schon von v. Wyß erkannte und von E. Frey formulierte Satz, daß das Verhältnis $\frac{\mathrm{Cl}}{\mathrm{Br}}$ im Urin dasselbe ist, wie das im Blut oder, wie hier angenommen werden muß, im gesamten Organismus. Es ist also, wenn 1 Tag Br gereicht wird:

$$\frac{a_1'}{b_1'} = \frac{A + a}{B + b},$$

oder allgemein nach einer Reihe von Tagen am $n$ten Tag:

$$\frac{a_n'}{b_n'} = \frac{A + \sum\limits_{\nu=1}^{\nu=n} a_\nu - \sum\limits_{\nu=1}^{\nu=(n-1)} a_\nu'}{B + \sum\limits_{\nu=1}^{\nu=n} b_\nu - \sum\limits_{\nu=1}^{\nu=(n-1)} b_\nu'}. \tag{1}$$

Dabei bedeutet A den ursprünglichen Gehalt des Körpers an Cl, B den ursprünglichen Gehalt des Körpers an Br (ein Wert, der in den meisten Fällen $= 0$ zu setzen ist). Mit a charakterisiert durch Kennziffern 1, 2 . . . n ist die Cl-Zufuhr, mit b charakterisiert durch Kennziffern 1, 2 . . . n ist die Br-Zufuhr am 1., 2. . . . $n$ten Tag ausgedrückt und a' und b' mit den entsprechenden Kennziffern drücken die Ausscheidungszahlen der betreffenden Halogene an den durch die Kennziffer gekennzeichneten Tagen aus (jeweils in Molen). $\sum\limits_{\nu=1}^{\nu=n} \alpha_\nu$ bedeutet die Summe aller vom 1. bis einschließlich $n$ten Tag zugeführten, $\sum\limits_{\nu=1}^{\nu=(n-1)} a_\nu'$ die Summe aller vom 1. bis $(n-1)$ten Tag ausgeschiedenen Cl-Mole. Ferner wurde angenommen, daß der Halogengehalt insgesamt während der Dauer einer Br-Kur konstant bleibe, daß Ein- und Ausfuhr für die Summe der Halogenmole dieselbe sei, also:

$$a_1' + b_1' = a_1 + b_1; \text{ oder } a_n' + b_n' = a_n + b_n \tag{2}$$

ist, eine Annahme, die im großen und ganzen berechtigt erscheint. Ist die Cl-Zufuhr jeden Tag die gleiche (a) und ebenso die Br-Zufuhr (b), so lassen sich aus Gleichung (1) und (2) folgende Gleichungen ableiten:

$$b_n' = b - \left(\frac{A}{A+a+b}\right)^n \cdot b \tag{3}$$

$$a_n' = a + \left(\frac{A}{A+a+b}\right)^n \cdot b. \tag{4}$$

Beide Gleichungen geben den Wert für die Ausscheidung des Cl und Br an irgendeinem Tag einer Br-Kur an. Aus ihnen geht schon z. B. hervor, daß bei gleichzeitiger Cl-Gabe die Ausscheidung des Br immer kleiner sein muß als die Zufuhr, daß also das sog. Bromgleichgewicht der Literatur theoretisch nie erreicht werden kann. (Natürlich wird der zweite Ausdruck der Differenz in (3) immer kleiner, so daß er schließlich innerhalb der Fehlergrenzen unserer Meßmethoden liegt[1]).) — Die an irgendeinem Tag einer Br-Kur im Körper vorhandene Br-Menge oder, was dasselbe ist, die verlorene Cl-Menge läßt sich leicht berechnen, wenn statt der auf elementarem Wege abgeleiteten Gleichungen durch Differential- und Integralrechnung gewonnene Formeln benutzt werden. Solche Formeln sind ableitbar, wenn man die Brom- und Chloraufnahme und -ausscheidung als stetige Vorgänge ansieht (Resorption aus dem Magendarmkanal und Harnsekretion). Nach einer bestimmten Zeit t sei die noch im Körper vorhandene Menge Cl : y. Dann ist, wenn A wieder die ursprüngliche Menge Cl bedeutet, $(A - y)$ die vorhandene Br-Menge. a_t' sei die in der Zeiteinheit t ausgeschiedene Cl-; b_t' die in der Zeiteinheit t ausgeschiedene Br-Menge. Aus

$$\frac{a_t'}{b_t'} = \frac{y}{A-y} \text{ [nach (1)] oder } a_t' = \frac{y}{A-y} \cdot b_t', \tag{7}$$

(wenn nur Br-Salz gereicht wird), und

$$a_t' + b_t' = a + b = f, \tag{8}$$

wenn f die in der Zeiteinheit zugeführte Summe der Halogene ist, folgt

$$a_t' = \frac{f}{A} \cdot y. \tag{9}$$

Bezeichnet man die in der kleinen Zeit dt stattfindende Cl-Zunahme des Körpers mit dy, so ist

$$dy = -\frac{y}{A} \cdot f \cdot dt \tag{10}$$

(negatives Vorzeichen, weil Abnahme!). Aus (10) folgt

$$dt = -\frac{A}{f} \cdot \frac{dy}{y}, \quad \int dt = \int -\frac{A}{f} \cdot \frac{dy}{y}, \quad t = -\frac{A}{f} \cdot ln y + C. \tag{11}$$

Für $t = 0$ wird $y = A$. In (11) eingesetzt:

$$0 = -\frac{A}{f} ln A + C. \tag{12}$$

1) Das Entsprechende gilt für Abnahme des Br aus dem Organismus, wenn die Br-Medikation ausgesetzt wird. Ein Körper, der einmal Br erhielt, kann theoretisch nie wieder Br-frei werden.

(11)—(12) liefert

$$t = \frac{A}{f}(ln\,A - ln\,y);\; t = \frac{A}{f}\,ln\frac{A}{y} \text{ oder } y = A\,e^{-\frac{tf}{A}};\; y = A\,e^{-\frac{F}{A}},$$

wenn F die gesamte, in der Zeit t gereichte Br-Menge ist. Es handelt sich also um eine Exponentialkurve. Mit anderen Worten: Die Kurve der Cl-Abnahme bzw. Br-Zunahme muß anfangs steil verlaufen, muß dann flacher und flacher werden, um sich schließlich asymptotisch der X-Achse zu nähern. Obige Formel gilt für den Fall, daß nur Br gereicht wird. Bei gleichzeitiger Cl-Darreichung läßt sich folgende Formel ableiten:

$$y = A \cdot \frac{b}{f}\,e^{-\frac{F}{A}} + \frac{A \cdot a}{f}.$$

A, der ursprüngliche Halogengehalt des menschlichen Organismus, ist bisher noch nicht bekannt. Er läßt sich aber, wie aus Gleichung (1), (2), (3), (4) zu ersehen ist, leicht errechnen, wenn die Ausscheidungszahlen jeweils bestimmt werden. Es ist (durch Auflösen der Gleichungen nach A):

$$A = \frac{a'_n}{b'_n}\left(nb - \sum_{\nu=1}^{\nu=n-1} b'_\nu\right) + \sum_{\nu=1}^{\nu=n-1} a'_\nu - n \cdot a.$$

Auf Grund dieser Formel wurde aus den Markwalderschen Tabellen für den eine Bromkur durchmachenden Patienten F. aus den Zahlen für den 6., 13., 24. Tag A bestimmt und eine Übereinstimmung erzielt, die die Brauchbarkeit der Formel erweist. Auf das Körpergewicht bezogen, ergaben sich 0,228 %; 0,214 %, 0,243 % Kochsalz zu Beginn der Bromdarreichung. Im Mittel hatte der Patient somit 185 g NaCl. Mit dieser Zahl für A konnte theoretisch für die ganze 24tägige Periode der Bromgehalt für jeden Tag bestimmt werden. Vergleiche mit den von Markwalder gefundenen Werten, also denen, die sich aus der Differenz der im Urin bestimmten Werte und der Zufuhr ergaben, stellten eine geradezu überraschende Übereinstimmung fest. Die gefundenen und berechneten Zahlen für Mole Br differierten nur an einigen Tagen in der zweiten Dezimale. Auch bei Tierversuchen war die Übereinstimmung der durch Veraschung des Tieres erhaltenen Halogenwerte und der aus den Ausscheidungszahlen mit der Formel

$$A = \frac{a' \cdot b}{b'}$$

errechneten eine gute (518 mg gefunden, 499 mg berechnet).

Es wurde schließlich noch über sich über mehrere Wochen erstreckende Halogenstoffwechselversuche an Säuglingen berichtet, die Vortragender gemeinsam mit Friedberg (Freiburg) unternommen hatte, und die in der Hauptsache ergaben, daß sich der wachsende Organismus gegenüber Br genau so verhält wie der erwachsene, daß die Gesetze, die die Beziehungen zwischen Cl und Br regeln, auch für den Säugling Geltung haben, und daß die aus der praktischen Erfahrung sich ergebende Notwendigkeit, daß Br bei kleinen Kindern in so relativ außerordentlich hohen Dosen gereicht

werden muß, um zu einer Wirkung zu kommen, keinesfalls in einem verschiedenen Reaktionsvermögen des Säuglingsorganismus gegen Bromsalze seine Ursache haben kann.

Hede Halphen (Prag): Versuche an narkotisierten Froschherzen. (Mitgeteilt von Wilhelm Wiechowski.)

Das nach Straub isolierte Froschherz läßt sich bis zum vollständigen Verlust der Erregbarkeit und Verschwinden des Aktionsstroms durch Chloroform narkotisieren, ohne abzusterben. In diesem Stadium ist es durch Koffein und die andern Methylxanthine wieder zum Schlagen zu bringen. Die wiedererweckte Tätigkeit zeigt normale Sukzession und ist keine Ventrikelautomatie. Es handelt sich dabei also um eine Wiedererweckung nicht nur der Reizerzeugung, sondern auch der Erregbarkeit, wodurch sich dieses Präparat zur Untersuchung auf herzanaleptische Wirkungen verschiedener Substanzen besonders eignet. Außer den Xanthinderivaten wirkte von den untersuchten Substanzen nur Adrenalin in der gleichen Weise. Kampfer, Digitalisstoffe, Strychnin, andere Purinderivate und Atropin sind in diesem Stadium der Chloroformnarkose des Herzens wirkungslos. Die gleiche Narkose läßt sich durch Chloralhydrat herbeiführen. Die Empfindlichkeit der Herzen zu verschiedenen Jahreszeiten ist nicht immer dieselbe, so daß das Experiment nicht durchwegs in gleicher Ausführungsform gelingt. Im Winter 1919 genügte es, einen mit Chloroform beladenen Sauerstoffstrom durch die feuchte Kammer von Fühner zu leiten, um dieses Stadium der Narkose herbeizuführen. Im Frühjahr 1920 gelang dies nicht, die Herzen blieben entweder erregbar oder starben unter Schrumpfen ab. Es mußte entweder eine 15 Minuten währende Narkose in einer mit 0,1 bis 0,2 ccm Chloroform beschickten 1-Literflasche vorausgeschickt werden oder aber, gleichzeitig mit der Narkose von außen, in die Kanüle eine 0,1 %ige Chloroformlösung gebracht werden. In diesen Fällen und auch in jenen, in welchen Chloralhydrat verwendet wurde, war das Vorgehen so, daß nach jedem Wechsel des Kanüleninhalts eine Füllung mit dem Narkotikum eingeschaltet wurde. Die Narkose wird so lange fortgesetzt, bis beim Austausch des Kanüleninhaltes gegen unvergiftete Ringerlösung auch nicht das geringste Anzeichen einer wiedereintretenden Tätigkeit bemerkt wird. Erst dann ist das Präparat zur Demonstration der analeptischen Wirkung geeignet.

Karl Junkmann (Prag): Über die Leistung des isolierten Froschherzens. (Mitgeteilt von Wilhelm Wiechowski.)

I.

Versuchsanordnung unter Anlehnung an das alte Präparat von Ludwig-Coat bei Einhaltung konstanten Anfangsdruckes und konstanten Widerstandes. Messung der Leistung mit dem Apparat von Condon. Gleichzeitige Verzeichnung der Pulse mit einem Tonographen. Also im wesentlichen die gleiche Anordnung, wie sie Starling für das Warmblüterherz angegeben hat.

II.

Die Herzen vertragen einen dauernden Überdruck von 50 ccm Wasser meist nur kurze Zeit, ohne zu ermüden, wiewohl auch neuerdings der Blutdruck urethanisierter Frösche mit 42 ccm Wasser gemessen wurde. Die Anfangsspannung wird praktisch etwa so gewählt, daß bei einem Überdruck von 20 ccm Wasser die Leistung 6—7 ccm in der Minute nicht übersteigt. Diese Leistung ertragen die Herzen durchschnittlich 4 Stunden ohne Ermüdung. Die Dauerdurchspülung erwies sich als unzweckmäßig. Bessere Resultate werden erzielt, wenn man das verhältnismäßig kleine Volumen von 20 ccm Lösung zirkulieren läßt. Dies läßt sich durchführen bei Verwendung breiter Ausflußgefäße und entsprechender Einstellung des Leistungsmessers auf etwa $1^1/_2$ ccm Fassung.

III.

Mit dieser Anordnung läßt sich die Steigerung der Förderung mit zunehmender Anfangsspannung und die Zunahme der Arbeitsleistung mit zunehmender Überlastung gut demonstrieren. Die Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Stoffe ergab am normalen Herzen nur bei Coffein und Adrenalin Zunahme der Leistung. Digitalisstoffe wirkten nicht. Um deren Wirkung zu demonstrieren, muß vorher die Leistung künstlich herabgesetzt werden. Neben Calciummangel ist hierzu besonders Kampfer und Chinin geeignet, während durch andere Stoffe bewirkte Leistungsminderung von Digitalis nicht beeinflußt wurde. Der Antagonismus Chlorhydrat — Coffein läßt sich auch hier demonstrieren.

F. Laquer (Frankfurt): Vorführung eines Mikro-Äther-Extraktionsapparates.

Es wird ein Mikro-Äther-Extraktionsapparat vorgeführt, der bei sparsamem Äther- und Energieverbrauch gestattet, ätherlösliche Substanzen, vor allem Milchsäure, in verhältnismäßig kurzer Zeit aus 3—8 ccm einer wässerigen Lösung quantitativ zu extrahieren.

LEHRBUCH DER PHARMAKOTHERAPIE

FÜR STUDIERENDE UND ÄRZTE

VON

DR. MED. FRIEDRICH UHLMANN

Privatdozent für Pharmakologie an der Universität Bern

Anhang: ARZNEIDISPENSIERKUNDE

VON

DR. MED. ROBERT BUROW

Diplom. Apotheker und Approb. Nahrungsmittelchemiker

Preis brosch. M. 100.-, geb. M. 120.-

Beim Erscheinen eines neuen Werkes fragt man sich mit Recht, ob das Gebotene tatsächlich gegenüber dem Bisherigen einen wesentlichen Vorteil bietet. Betrachten wir das vorliegende Buch von Uhlmann von diesem Gesichtspunkte aus, so müssen wir unumwunden zugeben, daß es nach verschiedenen Richtungen hin Neues bietet und gegenüber Vorhandenem wesentliche Vorteile besitzt.

Erstens einmal ist es das erste Werk über Pharmakologie bzw. Pharmakotherapie, das für das ganze deutsche Sprachgebiet geschrieben ist. Es umfaßt den Inhalt der Arzneibücher von Deutschland, der Schweiz und von Österreich in gleicher Weise. Wenn man bedenkt, daß die verschiedenen Pharmakopöen zwar meistenteils dieselben Präparate führen mit vielleicht nur ganz geringfügigen Abweichungen in der Zusammensetzung aber unter ganz verschiedenen lateinischen Bezeichnungen, so versteht man wohl, daß es nicht leicht war, diesen Stoff systematisch zu ordnen.

In geschickter Weise hat der Autor diese Aufgabe dadurch gelöst, daß er den einzelnen Präparaten stets alle offiziellen Termini technici beisetzt und die Zugehörigkeit zu dem betreffenden Arzneibuch mittels eines in Klammer stehenden Buchstabens bezeichnet, z. B.

Emplastrum fuscum camphoratum (G) = Emplastrum Minii fuscum (H) = Emplastrum Plumbi hyperoxydati (A).

(G = Ph. Germanica; H = Ph. Helvetica; A = Ph. Austrica).

Dadurch wird es dem Leser ermöglicht, sofort zu erkennen, ob das Präparat in der Pharmakopöe seines Landes vorkommt oder nicht. Er wird auch sofort mit den in andern Ländern gebräuchlichen Synonyma bekanntgemacht.

Nicht zu unterschätzen ist der moralische Wert einer solchen Bearbeitung, denn jeder Leser wird dadurch in augenfälliger Weise darüber orientiert, wie widersinnig es ist, daß die einzelnen Länder verschiedene Arzneibücher führen und wie zwecklos vor allem das Wirrwar in der Terminologie ist.

Ein weiterer, vielleicht der bedeutendste Vorteil des vorliegenden Buches liegt in der Einteilung und Bearbeitung des Stoffes selbst. Wie schon der Titel sagt, will es nicht nur ein Lehrbuch der Pharmakologie sein, wie es deren ja vorzügliche Werke zur Genüge gibt, sondern vielmehr ein Hilfsbuch für den Praktiker, sei dies nun der ältere Medizinstudent oder der jüngere Arzt. Die gebräuchlichen Lehrbücher der Pharmakologie dienen vor allem dem theoretischen Unterricht in diesem Fache. Sie befassen sich in ausführlicher Weise mit der Wirkung von Arzneigruppen oder einzelner Pharmaka. Dementsprechend geschieht auch die Einteilung je nach dem Autor, entweder vom chemischen, vom pharmazeutischen oder vom pharmakologischen Gesichtspunkte aus. So kommt es, daß der praktizierende Mediziner zwar ein genügendes theoretisches Wissen über eine Unmenge von Heilmitteln besitzt, daß er aber trotzdem am Krankenbett oft in Verlegenheit gerät, weil er seinen Wissensschatz nicht nach praktischen Gesichtspunkten geordnet hat. Der klinische Unterricht, der ja eigentlich diese Lücke ausfüllen sollte, kann bei der knapp bemessenen Zeit diese Aufgabe nur in den seltensten Fällen übernehmen.

Diesem Übelstand nun hat der Verfasser des vorliegenden Buches weitgehendst Rechnung getragen. Es sollte in diesem Werk alles das enthalten sein, was der praktizierende Mediziner über die ihm zur Verfügung stehenden Heilmittel, deren Wirkungen und deren praktische Anwendung wissen muß. Die Einteilung erfolgte deshalb vom Standpunkte des Praktikers aus, ohne dabei aber die wissenschaftliche Seite zu vernachlässigen. Die Pharmaka sind hier nicht nach chemischen oder irgendwelchen anderen theoretischen Gesichtspunkten geordnet, sondern nach den Indikationen. Selbstverständlich mußten hier mehr allgemeine therapeutische Grundsätze maßgebend sein, da es nicht anging, für jede einzelne existierende Krankheitsform alle dort verwendbaren Medikamente aufzuführen und zu beschreiben. Zur Probe sei hier ein Stück des Inhaltsverzeichnisses wiedergegeben, woraus man am besten die ganze Behandlung des Stoffes erkennen kann.

I. Die Methoden der Arzneibehandlung.
II. Die pharmakotherapeutischen Methoden.
III. Die Applikationsarten der Medikamente.
IV. Bedingungen der Arzneiwirkungen.
V. Narkotica.
VI. Hypnotica.
VII. Sedativa.
VIII. Spasmolytica.

IX. Lokalanaesthetica.
X. Antipyretica, Antineuralgica, Antirheumatica.
XI. Antiarthritica.
XII. Diaphoretica.
XIII. Antihydrotica.
XIV. Stomachica.
   1. Amara.
   2. Acida.
   3. Antacida.
XV. Cholagoga.
XVI. Emetica.
XVII. Antemetica.
XVIII. Carminativa.
XIX. Laxantia.
   1. Salinische Laxantien.
   2. Zuckerhaltige Laxantien,
   3. Spezielle Dünndarmlaxantien.
   4. Spezielle Dickdarmlaxantien.
usw.

Ein weiterer großer Vorteil des Uhlmann'schen Lehrbuches liegt darin, daß in den einzelnen Kapiteln alles das vereint ist, was der Arzt im speziellen Fall für sein therapeutisches Handeln braucht. Während der Pharmakologe z. B. im Examen etwa prüft: „Was wissen Sie über die Wirkung der Digitalis?", frägt der Kliniker: „Welche Mittel stehen Ihnen nun bei dieser Kompensationsstörung des Herzens zur Verfügung, welche wählen Sie und wie wenden Sie dieselben an?".

Während die bisherigen Lehrbücher der Pharmakologie nur über die erste Frage orientieren, wird das vorliegende Buch beiden gerecht. An der Spitze jedes Kapitels steht ein kurzer theoretischer Abschnitt, der über die Ziele der einzuschlagenden Therapie, eventuell sogar über die Pathologie der zu behandelnden Störungen orientiert, desgleichen über die Pharmakodynamik der einzelnen Heilmittel oder Gruppen solcher.

Schließlich ist noch ein weiterer bedeutender Vorteil zu erwähnen. In den Lehrbüchern der Pharmakologie finden sich meist die im Handel befindlichen Spezialitäten sehr stiefmütterlich behandelt und doch spielen sie, ob mit Recht oder Unrecht heute in der Medizin eine ganz bedeutende Rolle.

Das Uhlmann'sche Lehrbuch hat nun die gebräuchlichsten Spezialitäten im Zusammenhang mit den Pharmakopöe-Präparaten behandelt, wodurch ihre Bedeutung und ihre Verwendbarkeit in ein helleres Licht gerückt werden. Die Behandlung dieser Präparate geschah in absolut neutraler Weise, immerhin so, daß diejenigen, die sich in der Therapie bewährt haben, eine etwas eingehendere Betrachtung fanden. Damit wird es dem Leser möglich, von Anfang an eine Auslese zu treffen. Eine willkürliche Ausschaltung einzelner Präparate wurde prinzipiell unterlassen.

Das vorliegende Buch gehört, was den Umfang des Stoffes anbelangt, zu den vollständigsten Werken. Wir erwähnen in dieser Beziehung ganz besonders Kapitel, die in den gebräuchlichen pharmakologischen Lehrbüchern meist sehr knapp behandelt oder überhaupt nicht aufgenommen worden sind, wie z. B. die Heilsera und Vakzine, die Nährmittel, die Vitamine oder Ergänzungsnährstoffe usw.

Alles in allem bildet das Uhlmannsche Lehrbuch sowohl für den Studierenden der Medizin, den Arzt, sowie auch für den Apotheker ein vollständiges Nachschlagebuch. Speziell auch für den letzteren dürfte dieses Werk eine sehr willkommene Bereicherung seines Bücherschatzes

bedeuten; findet er doch hier in knapper Form alles beisammen, was ihn bezüglich der medizinischen Seite des Arzneimittelschatzes interessieren wird.

Nun besitzt aber das Lehrbuch noch einen Anhang, die Arzneidispensierkunde von einem Fachmann mit langjähriger Erfahrung auf diesem Gebiete. Es bildet dieser zweite Abschnitt von Burow eine notwendige Ergänzung des ersten Teils.

In kurzer, knapper aber prägnater Form sind das Rezept selbst, sowie die einzelnen Arzneiformen wie Mixturen, Salz- und Extraktlösungen, Tropfen, die Infuse, Dekokte, Mazerate und Digestionen, die Saturationen, Emulsionen, Gallerten, die Species, Kataplasmen, Fumigationen, die Pulver und Cachets, die Pillen und Tabletten, die Salben, Linimente und Pflaster, die Suppositorien, Vaginalkugeln und Bougies von der technisch-pharmazeutischen Seite behandelt und durch Beispiele so zweckmäßig erläutert, daß jeder, insbesondere der selbstdispensierende Arzt in die Möglichkeit versetzt wird, dieselben selbst anfertigen zu können. Neben diesen gebräuchlichsten Arzneiformen hat Burow noch der Sterilisation, sowie der für den Arzt so überaus wichtigen Herstellung von Verdünnungen und Abmessung kleiner Bakterienmengen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken, ferner der Herstellung von Salvarsanlösungen (Altsalvarsan, Neosalvarsan, Salvarsan-Natrium und Silbersalvarsan) spezielle Abschnitte gewidmet und eingehend besprochen.

Einige Tabellen über unverträgliche Arzneimischungen, über Saturationsverhältnisse, Tropfengröße, sowie Sterilisationsbedingungen einiger wichtiger und häufiger verwendeter Arzneimittel in Lösung oder Suspensionen zu Injektionszwecken vervollständigen diesen Anhang.

Unterzeichneter bestellt aus dem Verlage von
F. C. W. Vogel in Leipzig durch die Buchhandlung

....

....

.............Expl. **Uhlmann, Lehrbuch der Pharmakotherapie**
für Studierende und Ärzte
Preis brosch. M. 100.—, geb. M. 120.—

Betrag folgt gleichzeitig — ist durch Nachnahme zu erheben.

Ort und Datum: **Name und Adresse:**

....

August Pries, Leipzig. 97. 21.

92. Band 4./6. Heft

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

92. Band 4./6. Heft

Mit 10 Abbildungen und 24 Kurven im Text



LEIPZIG
VERLAG VON F.C.W.VOGEL
1922

Zur Beachtung! Im Interesse einer normalen Preisgestaltung bei der Herstellung und dem Vertrieb des Archivs müssen Redaktion und Verlag auf knappe textliche Darstellung dringen. Zur Vermeidung besonderer Kosten für den Autor wird gebeten, die Anzahl der gewünschten Textabbildungen auf das Nötigste zu beschränken und für reproduktionsfertigen Zustand der Bildvorlagen Sorge zu tragen. Besondere Wünsche nach Zahl und Art der Abbildungen bedürfen einer Vereinbarung mit dem geschäftsführenden Redakteur.

Die Herren Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 60 Separatabdrücke gratis, weitere gewünschte zum Selbstkostenpreis.

Der geschäftsführende Redakteur ist vom 93.—95. Band Herr Geheimrat Professor Dr. Straub, Direktor des Pharmakologischen Instituts in Freiburg i. Br.

Ausgegeben am 10. März 1922

INHALT.

Seite

XI. **Wieland** und **Mayer**, Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum. II. Die Beeinflussung des narkotisierten oder morphinisierten Atemzentrums durch Lobelin und zwei weitere Lobeliaalkaloide. Beobachtungen über die Kreislaufwirkung des Lobelins. (Mit 3 Kurven) 195

XII. **Rosenthal** und **Falkenheim**, Serologische Untersuchungen über die Struktur und die Herkunft der Blutplättchen. (Mit 5 Abbildungen) 231

XIII. **Riesser** und **Neuschlosz**, Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. II. Über die durch Nikotin und Kaliumsalze ausgelöste Erregungskontraktur des Froschmuskels und über die rezeptive Substanz Langleys. Von Riesser. (Mit 9 Kurven) 254

XIV. **Geßler**, Über die Gewebsatmung bei der vasomotorischen Reaktion 273

XV. **Lublin**, Über eine besondere Wirkung des Ureasefermentes auf den tierischen Organismus 280

XVI. **Fühner**, Beiträge zur Toxikologie des Arsenwasserstoffs. II. Die Giftigkeit für Warmblüter 288

XVII. **Teschendorf**, Über die Resorptionszeit von Gasen in der Bauchhöhle. (Mit 3 Abbildungen) 302

XVIII. **Teschendorf**, Über die Wirkung von Gasen auf den isolierten Dünndarm des Kaninchens. (Mit 1 Abbildung und 3 Kurven) 324

XIX. **Teschendorf**, Registrierung der Atmungsfrequenz bei kleinen Versuchstieren. (Mit 1 Abbildung und 1 Kurve) 335

XX. **Starkenstein**, Über die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion. (Mit 8 Kurven) 339

Riesser, Berichtigung zur Arbeit »Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. I.« 393

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Preis dieses Bandes M. 120.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Professor Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

